



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 102 50 708.2

**Anmeldetag:** 31. Oktober 2002

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,  
Ingelheim/DE

(vormals: Boehringer Ingelheim Pharma KG)

**Bezeichnung:** Neue Alkin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer  
Wirkung und diese Verbindungen enthaltende  
Arzneimittel

**IPC:** C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der  
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 2. Oktober 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Scholz

**Neue Alkin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung und  
diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel**

---

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Alkin-Verbindungen, deren physiologisch verträglichen Salze und deren Verwendung als MCH-Antagonisten sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ferner sind solche Arzneimittel und ein Verfahren zu deren Herstellung Gegenstand dieser Erfindung.

15

**Hintergrund der Erfindung**

Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen eine existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat in den letzten Jahrzehnten Obesitas begünstigt. Obesitas führt bei den Betroffenen unmittelbar zu einer Einschränkung der Mobilität und einer Verminderung der Lebensqualität. Erschwerend kommt hinzu, dass Obesitas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie beispielsweise Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare Herzerkrankungen. Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und Krankheiten, wie Arthritis oder Osteoarthritis, führen kann. Somit stellt Obesitas ein schwerwiegendes gesundheitliches Problem für die Gesellschaft dar.

30

Der Begriff Obesitas bedeutet einen Überschuss an adipösem Gewebe. In diesem Zusammenhang ist Obesitas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Adipositas zu sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Eine Abgrenzung zwischen normalen und an Obesitas leidenden Individuen ist letztlich nicht exakt möglich, jedoch steigt das mit Obesitas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich

35

kontinuierlich mit zunehmender Adiposität an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Obesitas leidend betrachtet.

Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpergewichts. Da Obesitas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger, pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Obesitas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über zwei unterschiedliche Glykoprotein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2 (MCH-1R, MCH-2R).

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH knock out Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt

zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren über den  $G_{\alpha s}$ -gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6]. Im Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, konnte bei Nagern bisher kein zweiter Rezeptor nachgewiesen werden. Nach Verlust des MCH-1R besitzen knock out Mäuse weniger Fettmasse, einen erhöhten Energieumsatz und bei fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH-MCH-1R Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit dem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

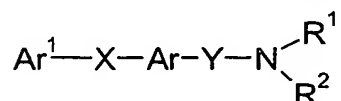
Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

#### Literatur:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.

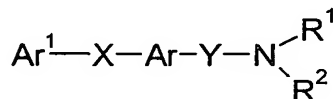
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

- 5 In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel



10 in der Ar<sup>1</sup> eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und R<sup>2</sup> mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

15 Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel



20 in der Ar<sup>1</sup> eine cyclische Gruppe, X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und R<sup>2</sup> zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

25

### Aufgabe der Erfindung

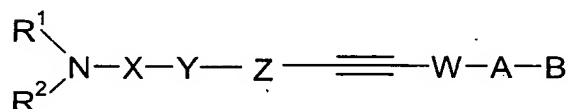
Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Alkin-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen. Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen

30

kausalen Zusammenhang stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Obesitas und/oder Diabetes sowie von mit Obesitas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

### Gegenstand der Erfindung

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

$\text{R}^1, \text{R}^2$  unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest  $\text{R}^{11}$  substituierte  $\text{C}_{1-8}$ -Alkyl- oder  $\text{C}_{3-7}$ -Cycloalkyl-Gruppe oder ein gegebenenfalls mit dem Rest  $\text{R}^{12}$  ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  bilden eine  $\text{C}_{2-8}$ -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei  $-\text{CH}_2-$ -Gruppen unabhängig voneinander durch  $-\text{CH}=\text{N}-$  oder  $-\text{CH}=\text{CH}-$  ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei  $-\text{CH}_2-$ -Gruppen unabhängig voneinander durch  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$  oder  $-\text{NR}^{13}-$  derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch  $R^{14}$  ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

eine Einfachbindung oder eine  $C_{1-6}$ -Alkylen-Brücke, in der

- eine  $-CH_2-$ Gruppe durch  $-CH=CH-$  oder  $-C\equiv C-$  ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei  $-CH_2-$ Gruppen unabhängig voneinander durch  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-(SO)-$ ,  $-(SO_2)-$ ,  $-CO-$  oder  $-NR^4-$  derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei die Brücke X mit  $R^1$  unter Einschluss des mit  $R^1$  und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche  $C_{1-4}$ -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei ein C-Atom mit  $R^{10}$  und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen  $C_{1-6}$ -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke,

wobei in der Gruppe W und/oder Z eine nicht mit der -C≡C-Gruppe benachbarte -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- oder -NR<sup>5</sup>- ersetzt sein kann, und

5

wobei zwei benachbarte C-Atome oder ein C-Atom und ein benachbartes N-Atom mit einer zusätzlichen C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

10

wobei in der Alkylen-Brücke und/oder in der zusätzlichen Alkylen-Brücke ein C-Atom mit R<sup>10</sup> und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

15 Y

eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

wobei R<sup>1</sup> mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R<sup>1</sup> und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder

20

wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

25 A

eine der für Cy angegebenen Bedeutungen und

B

eine der für Cy angegebenen Bedeutungen oder

30

C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkenyl, C<sub>1-6</sub>-Alkynyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkenyl- oder C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkynyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Fluor und cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R<sup>20</sup> substituiert sein können, und

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- 5 - eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- 10 - eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

15 wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einen Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder  
20 zwei nicht benachbarte -CH<sub>2</sub>-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, -C(=CH<sub>2</sub>)-, -(SO)- oder -(SO<sub>2</sub>)-Gruppe ersetzt sein können, und

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C<sub>1-4</sub>-alkyl)-imino-, Methylen-,  
25 C<sub>1-4</sub>-Alkyl-methylen- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch  
30 zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R<sup>21</sup> substituiert sein können,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> unabhängig voneinander eine der für R<sup>17</sup> angegebenen Bedeutungen,

R<sup>10</sup> Hydroxy, ω-Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy,

R<sup>11</sup> C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, R<sup>15</sup>-O-, R<sup>15</sup>-O-CO-, R<sup>15</sup>-CO-O-, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO- oder Cy-,

R<sup>12</sup> eine der für R<sup>20</sup> angegebenen Bedeutungen,

R<sup>13</sup> eine der für R<sup>17</sup> angegebenen Bedeutungen,

R<sup>14</sup> Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, R<sup>15</sup>-O-, R<sup>15</sup>-O-CO-, R<sup>15</sup>-CO-, R<sup>15</sup>-CO-O-, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO-, R<sup>15</sup>-O-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-O-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-CO-O-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder Cy-C<sub>1-3</sub>-alkyl,

R<sup>15</sup> H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,

R<sup>16</sup> H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl, Amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-6</sub>-alkyl,

R<sup>17</sup> eine der für R<sup>16</sup> angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl

R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> unabhängig voneinander H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl,

R<sup>20</sup> Halogen, Hydroxy, Cyano, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl- C<sub>1-3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>22</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder eine der für R<sup>22</sup> angegebenen Bedeutungen,

R<sup>21</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl, ω-Hydroxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, Phenylcarbonyl oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl,

R<sup>22</sup> Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylamino-carbonyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C<sub>1-4</sub>-alkylamino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxyalkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in A, B, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> und R<sup>10</sup> bis R<sup>22</sup>, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, C<sub>1-4</sub>-alkylaminocarbonyl-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, CN-, Difluormethoxy-,

Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- und Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren. Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind.

Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes als MCH-Antagonist, insbesondere als MCH-1R Antagonist.

- 5 Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, einschließlich exogenem Obesitas, hyperinsulinärem Obesitas, hyperplasmischem
- 10 Obesitas, hyperphysealem Adipositas, hypoplasmischem Obesitas, hypothyroidem Obesitas, hypothalamischem Obesitas, symptomatischem Obesitas, infantilem Obesitas, Oberkörperobesitas, alimentärem Obesitas, hypogonadalem Obesitas, zentralem Obesitas sowie Bulimie, Anorexie und Hyperphagia, geeignet ist.
- 15 Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen,
- 20 Angstzuständen, Fortpflanzungsstörungen, Gedächtnisstörungen, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

- Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur
- 25 Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere
- 30 Arteriosklerose und Bluthochdruck, und Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/

oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten  
5 Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen und/ oder den  
entsprechenden Salzen ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der  
Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes,  
Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung  
10 von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur  
Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia,  
einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur  
Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,  
neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder  
Verdünnungsmitteln.

15

#### **Detaillierte Beschreibung der Erfindung**

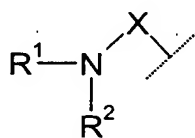
Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten,  
insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> und R<sup>10</sup> bis R<sup>22</sup>, die zuvor angegebenen  
20 Bedeutungen.

Bevorzugt bedeuten die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-  
Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,  $\omega$ -Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl,  $\omega$ -(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl,  
C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Carboxyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, Amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-  
25 C<sub>2-4</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, Pyrrolidinyl,  
Pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Piperidinyl, Piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,  
Pyridyl oder Pyridyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten  
ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome  
unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, und wobei der  
30 Phenylrest ein- oder mehrfach mit dem zuvor definierten Rest R<sup>12</sup> und/oder einfach mit  
Nitro substituiert sein kann.

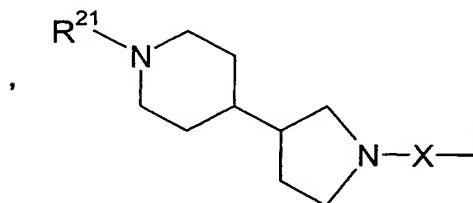
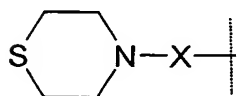
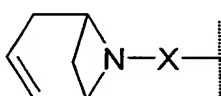
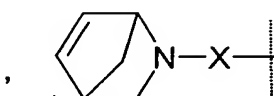
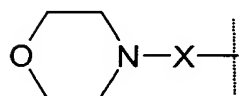
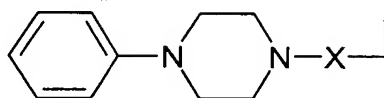
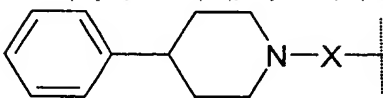
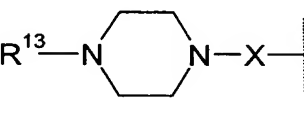
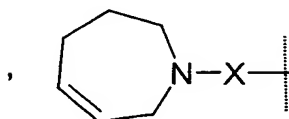
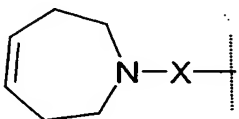
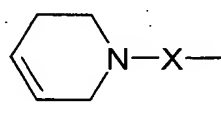
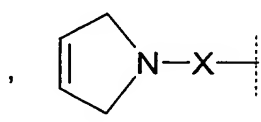
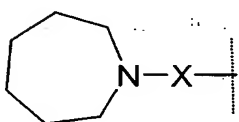
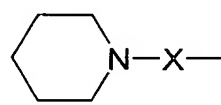
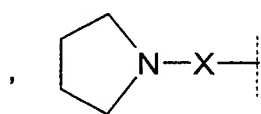
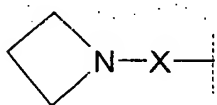
Besonders bevorzugt weist mindestens einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, ganz besonders  
bevorzugt beide Reste, eine von H verschiedene Bedeutung auf.

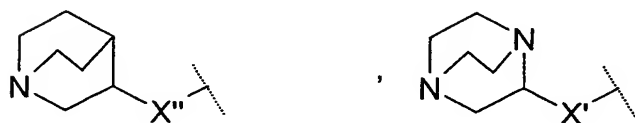
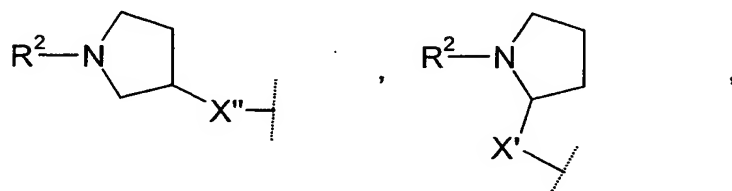
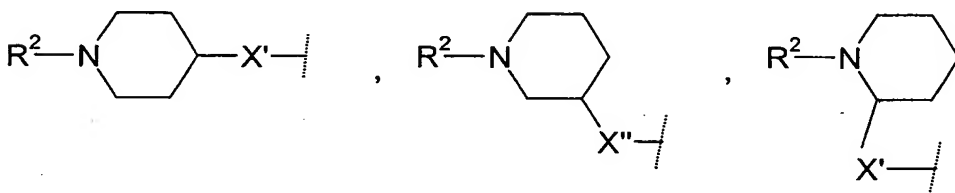
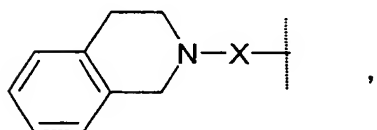
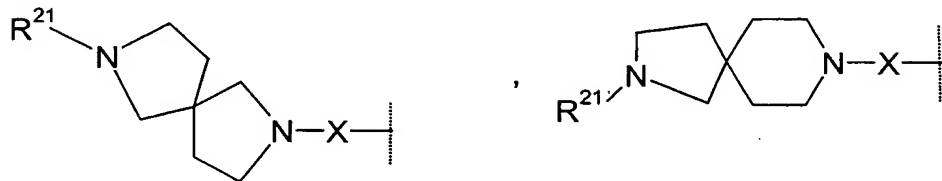
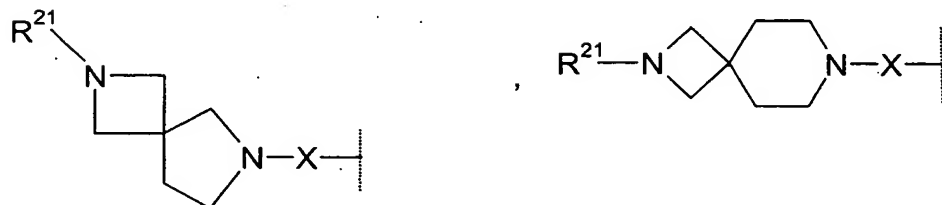
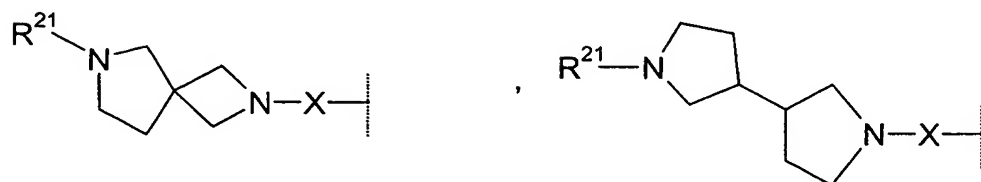
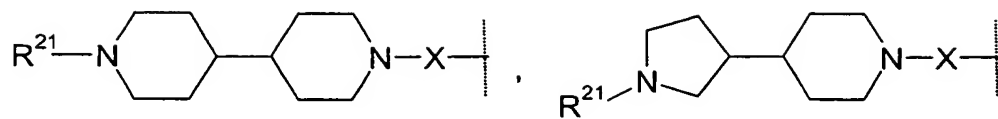
Weiterhin bevorzugt bilden  $R^1$  und  $R^2$  derart eine Alkyl-Brücke, dass  $R^1R^2N$ - eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit  $R^{13}$  substituiert ist, Morpholin und Thiomorpholin bedeutet, wobei gemäß der allgemeinen Definition von  $R^1$  und  $R^2$  ein- oder mehrere H-Atome durch  $R^{14}$  ersetzt sein können, und/ oder die zuvor genannten Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von  $R^1$  und  $R^2$  angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann.

Besonders bevorzugt besitzt die Gruppe



eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln





worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildeten Heterocyclus durch  $R^{14}$  ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro

5 substituiert sein kann und

$X'$ ,  $X''$  unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder  $C_{1-3}$ -Alkylen und

10 für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit  $X'$  bzw.  $X''$  verbunden ist, auch  $-C_{1-3}$ -Alkylen-O-,  $-C_{1-3}$ -Alkylen-NH- oder  $-C_{1-3}$ -Alkylen-N( $C_{1-3}$ -alkyl)-, und

$X''$  zusätzlich auch  $-O-C_{1-3}$ -Alkylen,  $-NH-C_{1-3}$ -Alkylen oder  $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- $C_{1-3}$ -Alkylen und

15 für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit  $X''$  verbunden ist, auch  $-NH$ -,  $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- oder  $-O$ - bedeutet,

20 wobei in den zuvor für  $X'$ ,  $X''$  genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit  $R^{10}$ , vorzugsweise mit einem Hydroxy-,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl- und/oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen  $C_{1-4}$ -Alkyl-Resten substituiert sein können, und


25 wobei in  $X'$ ,  $X''$  unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

30 worin  $R^2$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  und X die zuvor und nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen.

Ist in der Gruppe X eine  $-CH_2$ -Gruppe der Alkylen-Brücke erfindungsgemäß ersetzt, so ist diese  $-CH_2$ -Gruppe vorzugsweise nicht mit einem Heteroatom, einer Doppel- oder Dreifachbindung unmittelbar verbunden.

Vorzugsweise weist die Alkylen-Brücke X, X' oder X'' keine oder maximal eine Imino-Gruppe auf. Die Position der Imino-Gruppe innerhalb der Alkylenbrücke X, X' oder X'' ist vorzugsweise derart gewählt, dass zusammen mit der Aminogruppe  $\text{NR}^1\text{R}^2$  oder einer  
5 anderen benachbarten Aminogruppe keine Aminalfunktion gebildet wird oder zwei N-Atome nicht miteinander benachbart sind.


Bevorzugt bedeutet X eine Einfachbindung oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkylen und

10 für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch  
- $\text{CH}_2\text{-CH=CH-}$ , - $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$ ,  $\text{C}_{2-4}$ -Alkylenoxy,  $\text{C}_{2-4}$ -Alkylen- $\text{NR}^4$ -,  
  $\text{C}_{2-4}$ -Alkylen- $\text{NR}^4$ - $\text{C}_{2-4}$ -Alkylen-O-, 1,2- oder 1,3-Pyrrolidinylen oder 1,2-, 1,3- oder 1,4-Piperidinylen, wobei die Bindung der Pyrrolidinylen- und Piperidinylen-Gruppe an Y über die Imino-Gruppe erfolgt,

15

wobei die Brücke X mit  $\text{R}^1$  unter Einschluss des mit  $\text{R}^1$  und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit  $\text{R}^{10}$  und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder  
20 zwei gleichen oder verschiedenen  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl-Resten substituiert sein können und

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und  


25

worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^{10}$  wie zuvor und nachstehend definiert sind.

Besonders bevorzugt bedeutet X - $\text{CH}_2$ -, - $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ - oder - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ - und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbundenen ist, auch

30 - $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$ , - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ , - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NR}^4$ - oder 1,3-Pyrrolidinylen, wobei die Pyrrolidinylen-Gruppe über die Imino-Gruppe mit Y verbunden ist, und

wobei die Brücke X mit  $\text{R}^1$  unter Einschluss des mit  $\text{R}^1$  und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit  $R^{10}$ , vorzugsweise einem Hydroxy-,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl- und/oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen  $C_{1-4}$ -

5 Alkyl-Resten substituiert sein können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

10

Sind in der Gruppe X, X' oder X'' ein oder mehrere C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise nicht unmittelbar mit einem weiteren Heteroatom benachbart.

15 Gemäß einer ersten bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform bedeutet Z eine Einfachbindung.

In einer zweiten bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform ist Z eine Alkylen-Brücke, die substituiert und/ oder in der eine  $-CH_2$ -Gruppe wie angegeben ersetzt sein  
20 kann.

Bevorzugt bedeuten W und/oder Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  oder Cyclopropylen.

25 W kann zusätzlich bevorzugt auch  $-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-NR^4-$  oder  $-CH_2-CH_2-NR^4-$  bedeuten.

Über die zuvor genannten Bedeutungen kann Z zusätzlich auch bevorzugt  $-O-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-NR^4-CH_2-$  oder  $-NR^4-CH_2-CH_2-$  bedeuten.

30

In den zuvor genannten Bedeutungen der Gruppen W und Z kann ein C-Atom mit  $R^{10}$ , vorzugsweise mit einem Hydroxy-,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl- und/oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen  $C_{1-4}$ -Alkyl-Resten substituiert

sein. Ferner können jeweils ein oder mehrere C-Atome in den Gruppen W und Z ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein.

- 5 Besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppen W und/oder Z sind unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, Cyclopropylen, -CH<sub>2</sub>-CH(R<sup>10</sup>)- und -CH(R<sup>10</sup>)-CH<sub>2</sub>-. Zusätzliche besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe W sind auch -CH<sub>2</sub>-O- oder -CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>- sowie der Gruppe Z
- 10 auch -O-CH<sub>2</sub>- oder -NR<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>-.

R<sup>4</sup> besitzt in den Definitionen der Gruppen W und/oder Z die zuvor angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise -H, Methyl, Ethyl, Propyl oder iso-Propyl.

- 15 R<sup>10</sup> besitzt in den Definitionen der Gruppen W und/oder Z die zuvor angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise -OH, N-Pyrrolidiny, Amino-ethoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-ethoxy- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-ethoxy-.

In den zuvor genannten Definitionen der Gruppen W und/oder Z können jeweils ein

20 oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein.

Sind in der Gruppe W und/oder Z ein oder zwei C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise nicht

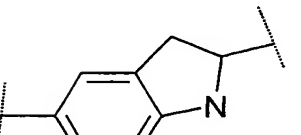
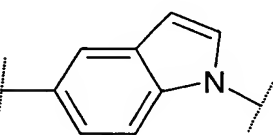
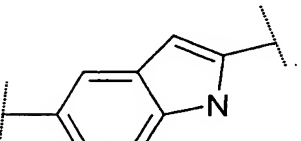
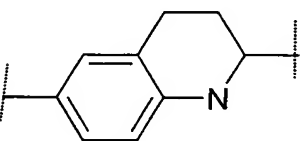
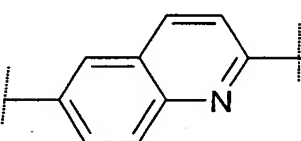
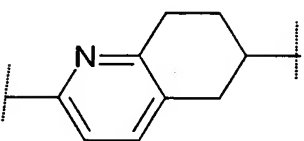
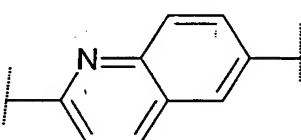
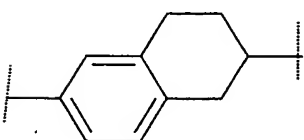
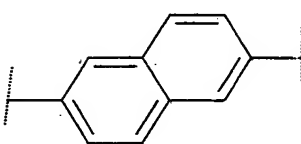
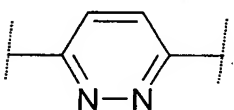
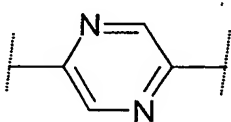
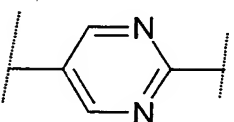
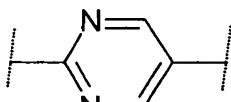
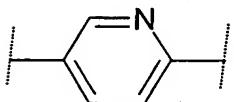
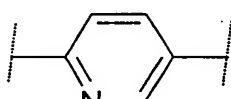
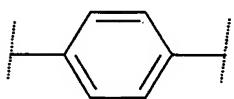
25 unmittelbar mit einem weiteren Heteroatom benachbart.

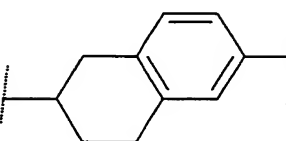
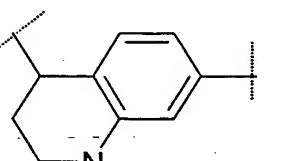
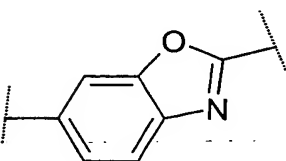
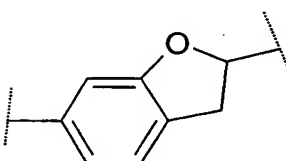
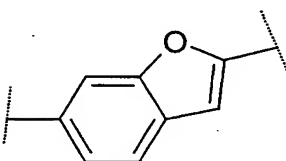
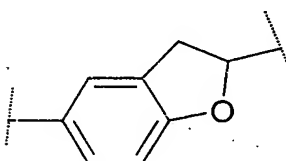
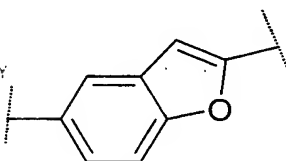
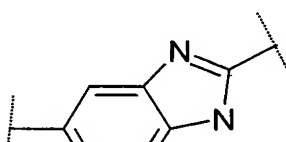
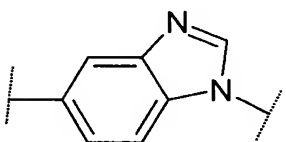
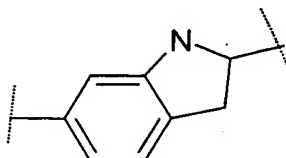
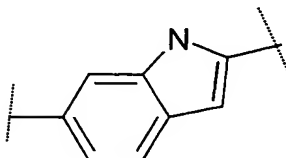
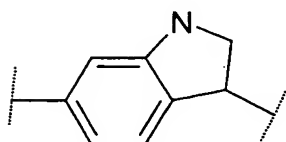
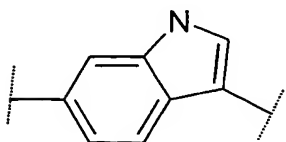
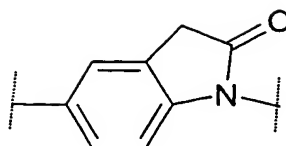
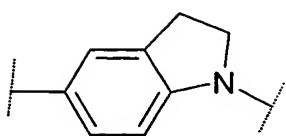
Die Gruppe Y besitzt vorzugsweise eine Bedeutung, die ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Dihydroindolon-yl, Chinolinyl,

30 Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl, Benzoimidazolyl, Benzofuranyl oder Benzooxazolyl, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R<sup>21</sup>

substituiert sein können. Hierbei kann  $R^1$  mit Y und/oder X mit Y wie zuvor angegeben verbunden sein.

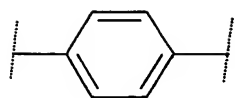
Besonders bevorzugt ist eine Bedeutung der Gruppe Y ausgewählt aus der Gruppe der  
5 bivalenten cyclischen Gruppen



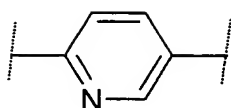


Die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen können ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit  $R^{21}$  substituiert sein.

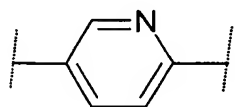
Ganz besonders bevorzugt ist Y eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



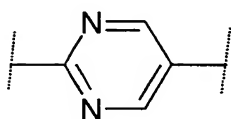
,



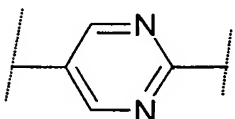
,



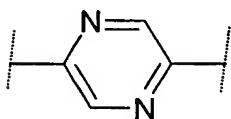
,



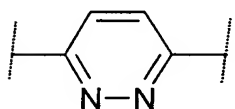
,



,



,



,

insbesondere eine 1,4-Phenylen-Gruppe, wobei die aufgeführten Gruppen wie zuvor angegeben substituiert sein können.

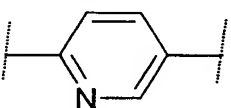
Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen

- 5 Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit  $R^{21}$  substituiert sein können.

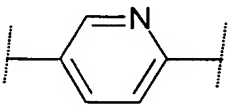
- 10 Ganz besonders bevorzugt ist A eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



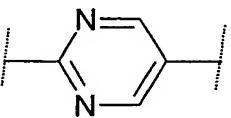
,



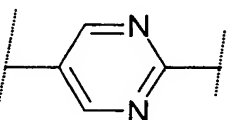
,



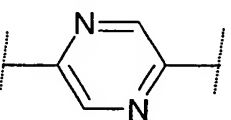
,



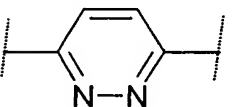
,



,

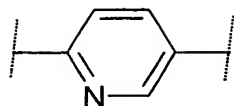


,



,

insbesondere eine



Gruppe, wobei die aufgeführten Gruppen

wie zuvor angegeben substituiert sein können.

Vorzugsweise sind die Gruppen A und/oder Y, insbesondere die Gruppe A, unsubstituiert.

Die Bedeutung der Gruppe B ist gemäß einer ersten Ausführungsform vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der ungesättigten Carbo- und Heterocyclen Phenyl, Thiophenyl und Furanyl.

Gemäß einer zweiten Ausführungsform ist die Bedeutung der Gruppe B vorzugsweise ausgewählt aus C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkenyl, C<sub>1-6</sub>-Alkinyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkenyl-, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkinyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können.

In den cyclischen Gruppen gemäß der zuvor angeführten ersten und zweiten Ausführungsform können ein oder mehrere C-Atomen mit R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein.

Besonders bevorzugt sind gemäß dieser Ausführungsform die Gruppen C<sub>3-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Alkenyl, C<sub>3-6</sub>-Alkinyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cyclopentyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyclopentenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyclohexyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cyclohexenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cycloheptyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Cycloheptenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein kann.

R<sup>4</sup> und/oder R<sup>5</sup> weisen einer der für R<sup>17</sup>, vorzugsweise für R<sup>16</sup>, angegebenen Bedeutungen auf.

Ist  $R^{11}$  eine  $C_{2-6}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-6}$ -Alkynyl-Gruppe, so sind die Bedeutungen  $-CH=CH_2$  sowie  $-C\equiv CH$  bevorzugt.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe  $R^{20}$  sind Halogen, Hydroxy, Cyano,  $C_{1-4}$ -Alkyl,

- 5  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl und  $C_{1-4}$ -Alkoxy- $C_{1-3}$ -alkyl. Besonders bevorzugt bedeutet  $R^{20}$  F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy.

Cy bedeutet vorzugsweise eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-, insbesondere eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-

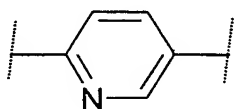
- 10 Gruppe, eine  $C_{5-7}$ -Cycloalkenyl-Gruppe, Aryl oder Heteroaryl, wobei Aryl oder Heteroaryl vorzugsweise ein monocyclisches oder kondensiert bicyclisches Ringsystem darstellt, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit  $R^{21}$  substituiert sein können.

- 15 Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt, in denen eine oder mehrere der Gruppen, Reste, Substituenten und/oder Indizes eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen.

- 20 Insbesondere sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen

Y eine der zuvor als bevorzugt genannten Bedeutungen, besonders bevorzugt eine Phenylen-Gruppe, und/oder

- 25 A eine der zuvor als bevorzugt genannten Bedeutungen, besonders bevorzugt



, und/oder

B eine der zuvor als bevorzugt genannten Bedeutungen, besonders bevorzugt Phenyl aufweist,

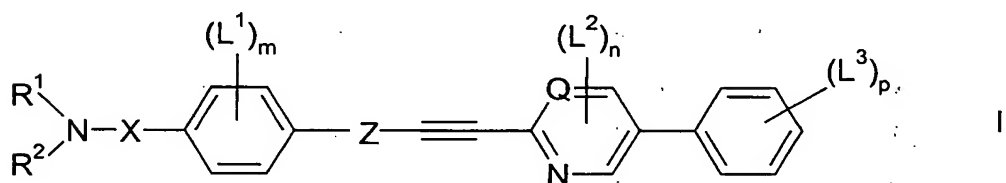
- 30 wobei A, B und/oder Y ein- oder zweifach, B auch dreifach, an ein oder mehreren C-

Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können.

- 5 Ganz besonders sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen A, B, X, Y, Z,  $R^1$ ,  $R^2$  und W unabhängig voneinander die vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen aufweisen.

Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen werden daher mit der allgemeinen Formel II

10



beschrieben werden, in der

- 15  $R^1$ ,  $R^2$ , X und Z die zuvor genannten Bedeutungen besitzen und

Q -CH- oder N bedeutet und

$L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  eine der für  $R^{20}$  angegebenen Bedeutungen besitzen und

- 20 m, n, p unabhängig voneinander die Werte 0, 1 oder 2, p auch den Wert 3, bedeuten.

Vorzugsweise besitzen die zuvor genannten Gruppen folgende Bedeutungen:

25

X -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>- oder 1,3-Pyrrolidinylen, wobei die Pyrrolidinylen-Gruppe über die Imino-Gruppe mit Y verbunden ist,

- 30 wobei die Brücke X mit  $R^1$  unter Einschluss des mit  $R^1$  und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein

kann, und

Z eine Einfachbindung oder eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe -CH<sub>2</sub>-,  
-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,  
5 Cyclopropylen, -CH<sub>2</sub>-CH(R<sup>10</sup>)- und -CH(R<sup>10</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>- oder -NR<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>-.

In den zuvor angeführten Bedeutungen für X und Z kann jeweils ein C-Atom mit einem  
Hydroxy-, ω-Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl- und/oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-Rest,  
und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei  
10 gleichen oder verschiedenen C<sub>1-4</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein. Darüber hinaus können  
in den Gruppen X und Z jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F  
und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br  
substituiert sein.

15 R<sup>4</sup> besitzt in den Definitionen der Gruppen X und Z die zuvor angegebenen  
Bedeutungen, vorzugsweise -H, Methyl, Ethyl, Propyl oder iso-Propyl.

R<sup>10</sup> besitzt in den Definitionen der Gruppen X und Z die zuvor angegebenen  
Bedeutungen, vorzugsweise -OH, N-Pyrrolidiny, Amino-ethoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-ethoxy  
20 oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-ethoxy.

Ganz besonders bevorzugt bedeuten

25 X -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und/oder

Z eine Einfachbindung, -CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und/oder

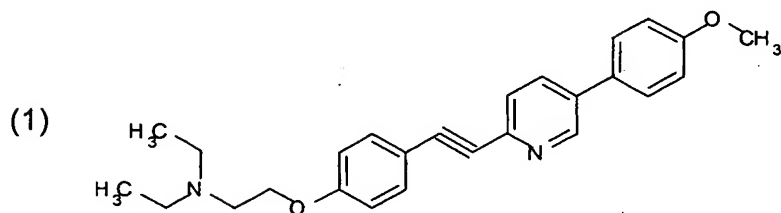
30 L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, OH, Cyano, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxy-,  
Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Amino-, C<sub>1-4</sub>-alkylamino-, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-  
amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-,  
Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-  
C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Nitro, mit der Maßgabe, dass ein Phenyl nur einfach mit Nitro  
substituiert sein kann, und/oder

m, n 0 oder 1 und/oder

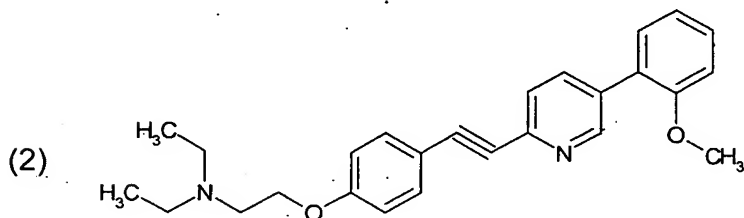
p 1 oder 2.

5

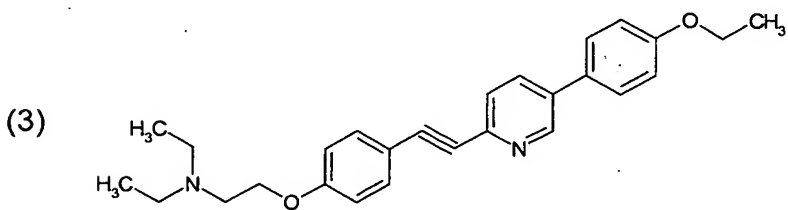
Besonders bevorzugt sind die folgenden Einzelverbindungen:



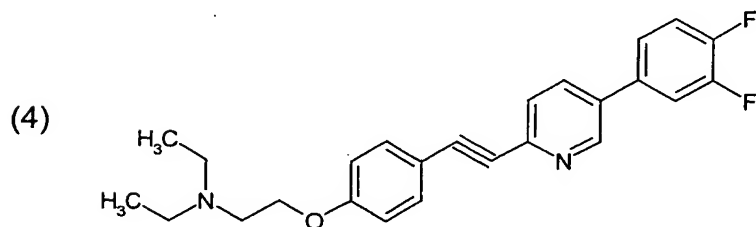
Diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amin



Diethyl-(2-{4-[5-(2-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amin

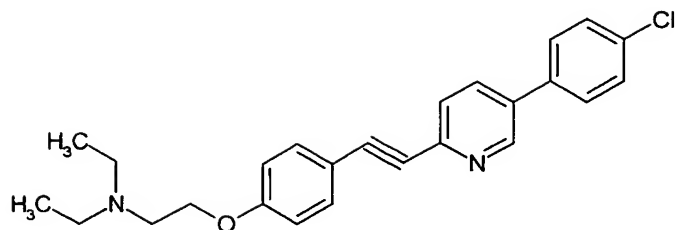


(2-{4-[5-(4-Ethoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin



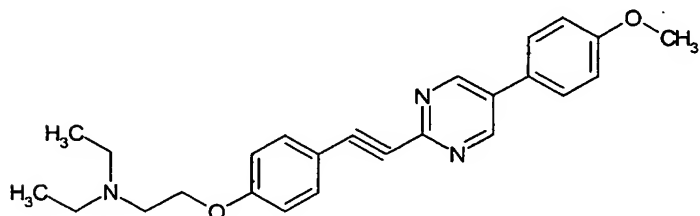
(2-{4-[5-(3,4-Difluor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin

(5)



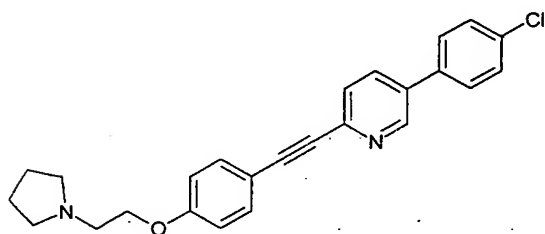
(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin

(6)



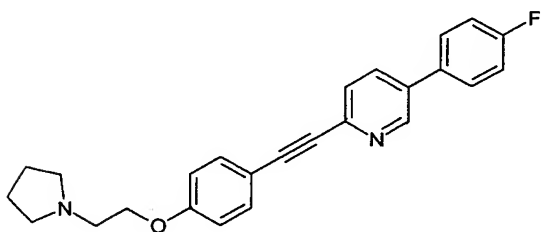
Diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amin

(7)



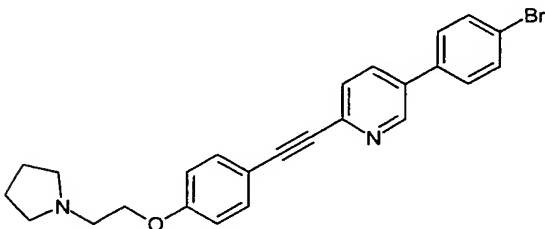
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

(8)



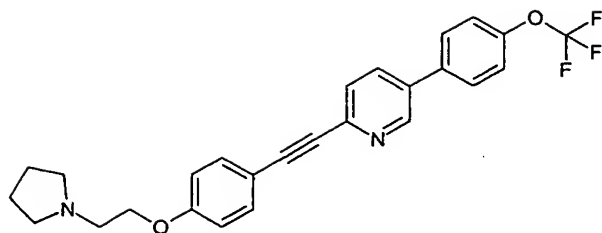
5-(4-Fluor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

(9)



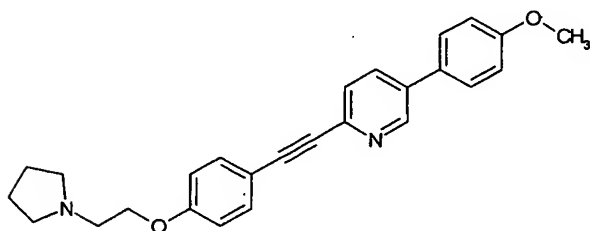
5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

(10)



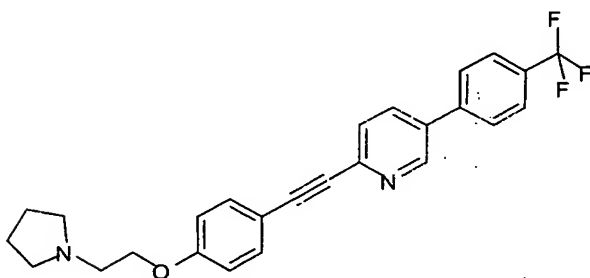
2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-trifluormethoxy-phenyl)-pyridin

(11)



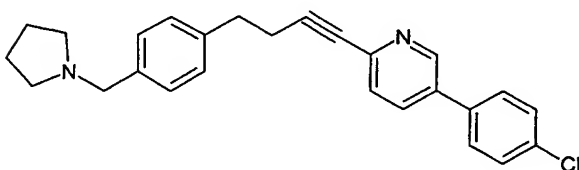
2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin

(12)



2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-pyridin

(13)



5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin

einschließlich deren Salze.

Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

5

Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

Die Bezeichnung  $C_{1-n}$ -Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 8 besitzt, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..

Die Bezeichnung  $C_{1-n}$ -Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen ( $-CH_2-$ ), Ethylen ( $-CH_2-CH_2-$ ), 1-Methyl-ethylen ( $-CH(CH_3)-CH_2-$ ), 1,1-Dimethyl-ethylen ( $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ), n-Prop-1,3-ylen ( $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ), 1-Methylprop-1,3-ylen ( $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ), 2-Methylprop-1,3-ylen ( $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ), etc., sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

Der Begriff  $C_{2-n}$ -Alkenyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C=C-Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, iso-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl-, 5-Hexenyl etc..

Der Begriff  $C_{2-n}$ -Alkynyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer  $C\equiv C$ -Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, iso-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 3-Methyl-2-butinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl etc..

Der Begriff  $C_{1-n}$ -Alkoxy bezeichnet eine  $C_{1-n}$ -Alkyl-O-Gruppe, worin  $C_{1-n}$ -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

Der Begriff  $C_{1-n}$ -Alkylthio bezeichnet eine  $C_{1-n}$ -Alkyl-S-Gruppe, worin  $C_{1-n}$ -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio,

iso-Propylthio, n-Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

Der Begriff  $C_{1-n}$ -Alkylcarbonyl bezeichnet eine  $C_{1-n}$ -Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin  $C_{1-n}$ -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

Der Begriff  $C_{3-n}$ -Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbonyl, Norcaryl, Adamantyl, etc..

Der Begriff  $C_{5-n}$ -Cycloalkenyl bezeichnet eine einfach ungesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 5 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl, etc..


Der Begriff  $C_{3-n}$ -Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine  $C_{3-n}$ -Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin  $C_{3-n}$ -Cycloalkyl wie oben definiert ist.

Der Begriff Aryl bezeichnet ein carbocyclisches, aromatisches Ringsystem, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl, Pentalenyl, Azulenyl, Biphenylenyl, etc..


Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl,

Benzofuranyl, Benzothiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazoliny, Chinoziliny, Chinoliny, Isochinoliny, Chinoxaliny, Naphthyridiny, Pteridiny, Carbazolyl, Azepiny, Diazepiny, Acridiny, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch  
5 die partiell hydrierten heterocyclischen, aromatischen Ringsysteme, insbesondere die oben aufgezählt sind. Beispiele solcher partiell hydrierten Ringsysteme sind 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Pyroliny, Pyrazoliny, Indoliny, Oxazolidiny, Oxazoliny, Oxazepiny, etc..

10 Begriffe, wie Aryl- $C_{1-n}$ -alkyl, Heteroaryl- $C_{1-n}$ -alkyl, etc. bezeichnen  $C_{1-n}$ -Alkyl; wie oben definiert, das mit einer Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert ist.

 Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der  
15 angegebenen Bedeutungen.

Der Begriff "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den vollständig ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden, lediglich  
20 teilweise ungesättigten Gruppen, insbesondere ein- und zweifach ungesättigte Gruppen.

 Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die so bezeichnete Gruppe entweder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit  
25 den angegebenen Substituenten substituiert ist. Falls die betreffende Gruppe mehrfach substituiert ist, so können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest  
30 ersetzt sein. Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine  $C_{1-16}$ -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine  $C_{1-16}$ -Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-,

Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-,  
Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-,  
Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder  
Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- $C_{1-6}$ -alkoxycarbonylgruppe wie die

- 5 Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine  
 $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl-,  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl-  
oder  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -Gruppe, in der

$R_e$  eine  $C_{1-8}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-  $C_{1-3}$ -alkylgruppe,

10

$R_f$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl-,  $C_{5-7}$ -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

$R_g$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ -Gruppe, in der  
 $R_e$  bis  $R_g$  wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

15

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt,

wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe  
überführbare Gruppe verwendet werden können.

- 20 Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise  
ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluorierte Alkylreste sind  
Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluorierte Alkoxyreste sind  
Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluorierte Alkylsulfinyl-  
und Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen  
besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B.

Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere  
Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie

- 30 Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie  
beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure)  
oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder  
Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder  
organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen in analoger Anwendung zu den nachfolgend in den Beispielen näher erläuterten

5 Herstellungsverfahren erhalten.

Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte  
10 Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulen- chromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze,  
15 insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von acidisch gebundenem  
20 Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure,  
25 Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der  
30 Alkalimetalle, besonders des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors,

insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

- 5 Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale  
10 Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

- Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern,  
15 Affen sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.

- Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen  
20 kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Obesitas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, Anorexie und Hyperphagia. Die Indikation Obesitas umfasst vorallem exogener Obesitas, hyperinsulinärer Obesitas, hyperplasmischer Obesitas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Obesitas, hypothyroider Obesitas, hypothalamischer Obesitas,  
25 symptomatischer Obesitas, infantiler Obesitas, Oberkörperobesitas, alimentärer Obesitas, hypogonadaler Obesitas, zentraler Obesitas.

- Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie,  
30 Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Fortpflanzungsstörungen, Gedächtnisstörungen, Formen der Dementia und hormonelle Störungen gezählt werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, insbesondere Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, und Gonitis geeignet.

Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären Diabetes-Therapie, und Übung eingesetzt werden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3-x täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten Indikationen verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines

erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- 5 - Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- 10 - Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

15

Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline,  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitoren,  $\beta$ 3 Adreno Rezeptor Agonisten.

20

Insulin Sensibilisatoren umfassen Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze (vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

25

Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Trazamide, Acetohexamide, Glydlopyramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere Beispiele von Insulin Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

30

Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch

gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus Escherichia coli oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden.

5 Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

10 Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.

15  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitate.

20  $\beta_3$  Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

25 Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlintide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipazide, Glyburide.

30 Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren.

Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Torulestat, Eparlestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zoporestat, ARI-50i, AS-3201.

35 Ein Beispiel eines Glykations Inhibitoren ist Pimagedine.

Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen Alprostadil, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate, Memantine, Pimagedline (ALT-711).

- 5 Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten, umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

- 10 Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sibutramine, Baiamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas umfassen Lipstatin.

15

Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-Obesitas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die  $\beta_3$  Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang der hierbei als bevorzugte Antiobesitas/anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft

20

angegeben: Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystokin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine oder Fenfluramine), ein Dopamin-Antagonist (wie beispielsweise Bromocriptine), ein Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder

25

Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist, ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukogon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie

30

beispielsweise Exendin und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine.

5 Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.

10 Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril, Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).

Beispiele von Kalzium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.

15 Kalium-Kanal Öffner umfassen Levromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilexetil, Valsartan, Irbeartan, CS-866, E4177.

20 Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.

25 HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.

Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.

30 Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen Ibuprofen.

Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide, Diazepam, Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam, Alprazolam, Fludiazepam.

Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der  
5 üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

10 Vorbemerkungen:

Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel Schmelzpunkte, IR-, UV-, <sup>1</sup>H-NMR- und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden R<sub>F</sub>-Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten  
15 R<sub>F</sub>-Werte wurden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Zu chromatographischen Reinigungen wurde Kieselgel der Firma Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35-70µm) verwendet. Die angegebenen HPLC-Daten  
20 wurden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm.  
Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

25

Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

	DMF	Dimethylformamid
	EtOAc	Essigsäureethylester
	EtOH	Ethanol
30	MeOH	Methanol
	RT	Raumtemperatur
	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat
	THF	Tetrahydrofuran

Beispiel 1

Diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amin

5

## 1a) [2-(4-Brom-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

Eine Suspension von 31.4 g (178 mmol) 4-Bromphenol, 30.6 g (178 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin (eingesetzt als Hydrochlorid) und 61.5 g (445 mmol)  $K_2CO_3$  in 300 mL DMF wurde 8 Stunden auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt, die wässrige Phase erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nochmals mit Wasser gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3$  = 90/10/1) gereinigt.

15

Ausbeute: 28.0 g (58% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  272/274

$R_f$  = 0.25 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3$  = 90/10/1)

20

## 1b) Diethyl-[2-(4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethyl]-amin

Eine Mischung aus 5.44 g (20 mmol) [2-(4-Brom-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin, 3.11 mL (22 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan, 462 mg (0.4 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 76 mg (0.4 mmol) CuI in 50 mL Piperidin wurde 21 Stunden bei 70°C unter Stickstoffatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3$  = 95/5/0.5) gereinigt.

30

Ausbeute: 1.4 g (24% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  290

$R_f$  = 0.67 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3$  = 90/10/1)

## 1c) Diethyl-[2-(4-ethinyl-phenoxy)-ethyl]-amin

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 1.4 g (4.8 mmol) Diethyl-[2-(4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethyl]-amin in 50 mL THF mit 1.68 g (5.3 mmol) TBAF versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel (Fließmittel: EtOAc/MeOH = 95/5) gereinigt.

10

Ausbeute: 0.5 g (47% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 218R<sub>f</sub> = 0.46 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 95/5/0.5)

## 15 1d) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin

Eine Mischung aus 500 mg (2.30 mmol) Diethyl-[2-(4-ethinyl-phenoxy)-ethyl]-amin, 545 mg (2.30 mmol) 2,5-Dibrompyridin, 161 mg (0.23 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 13 mg (0.07 mmol) CuI, 2 mL N-Ethyldiisopropylamin und 2 mL Diisopropylamin in 50 mL DMF wurde 20 Stunden bei 100°C unter Stickstoffatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 95/5/0.5) gereinigt.

25

Ausbeute: 200 mg (23% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 373/375R<sub>f</sub> = 0.50 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 90/10/1)

## 30 1e) Diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amin

Eine Mischung aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin, 163 mg (1.07 mmol) 4-Methoxy-phenylboronsäure, 31 mg (0.03 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 0.27 mL einer 2M wässrigen Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-

Lösung in 5 mL 1,4-Dioxan wurde 20 Stunden bei 110°C unter Stickstoffatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel  
 5 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 95/5/0.5) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden eingengt, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt und mit Diisopropylether nachgewaschen.

Ausbeute: 30 mg (14% der Theorie)

10 ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 401

R<sub>f</sub> = 0.46 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 95/5/0.5)

### Beispiel 2

15 Diethyl-(2-{4-[5-(2-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amin

Analog Beispiel 1e) wurde aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin und 163 mg (1.07 mmol) 2-Methoxy-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

20

Ausbeute: 40 mg (14% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 401

R<sub>f</sub> = 0.23 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 95/5/0.5)

### Beispiel 3

(2-{4-[5-(4-Ethoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin

Analog Beispiel 1e) wurde aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin und 178 mg (1.07 mmol) 4-Ethoxy-phenylboronsäure das  
 30 Produkt erhalten.

Ausbeute: 83 mg (37% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 414

$R_f = 0.26$  (Fluessmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3 = 95/5/0.5$ )

#### Beispiel 4

5 (2-{4-[5-(3,4-Difluor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin

Analog Beispiel 1e) wurde aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin und 169 mg (1.07 mmol) 3,4-Difluor-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

10

Ausbeute: 35 mg (16% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  407

$R_f = 0.34$  (Fluessmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3 = 95/5/0.5$ )

#### 15 Beispiel 5

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin

20 Analog Beispiel 1e) wurde aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin und 167 mg (1.07 mmol) 4-Chlor-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 51 mg (24% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  405/407

25  $R_f = 0.26$  (Fluessmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3 = 95/5/0.5$ )

#### Beispiel 6

Diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amin

30

Analog Beispiel 1d) wurde aus 434 mg (2.0 mmol) Diethyl-[2-(4-ethynyl-phenoxy)-ethyl]-amin und 441 mg (2.0 mmol) 2-Chlor-5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 100 mg (13% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 402

R<sub>f</sub> = 0.65 (Fluessmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 90/10/1)

## 5 Beispiel 7

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

7a) 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

10

Eine Suspension von 22 g (100 mmol) 4-Iodphenol, 17 g (100 mmol), 1-(2-Chloro-ethyl)-pyrrolidin (eingesetzt als Hydrochlorid) und 55.3 g (400 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 400 mL DMF wurde 48 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt, die wässrige Phase erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel (Fluessmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 85/15/1.5) gereinigt.

20 Ausbeute: 18.0 g (57% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 318

R<sub>f</sub> = 0.59 (Fluessmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 80/20/2)

7b) 1-[2-(4-Trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

25

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Mischung aus 14.3 g (45 mmol) 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin, 1.04 g (0.9 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 171 mg (0.4 mmol) CuI in 140 mL Piperidin langsam 7.0 mL (49.5 mmol) Ethynyl-trimethyl-silan gegeben (exotherme Reaktion) und 30 Minuten nachgerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel (Fluessmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 95/5/0.5) gereinigt.

Ausbeute: 12.8 g (99% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  288

$R_f$  = 0.42 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3$  = 90/10/1)

5 7c) 1-[2-(4-Ethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Unter Stickstoffatmosphäre wurde eine Lösung von 12.8 g (44.5 mmol) 1-[2-(4-Trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 200 mL THF mit 15.45 g (49.0 mmol) TBAF versetzt und 3 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im  
10 Vakuum abdestilliert, der Rückstand in EtOAc aufgenommen, die organische Phase mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

15 Ausbeute: 9.6 g (100% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  216

$R_f$  = 0.76 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3$  = 80/20/2)

20 7d) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Eine Mischung aus 9.6 g (44.6 mmol) 1-[2-(4-Ethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin, 10.6 g (44.6 mmol) 2,5-Dibrompyridin, 626 mg (0.9 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 170 mg (0.9 mmol) CuCl und 12.6 mL Diisopropylamin in 500 mL THF wurde  
25 3 Stunden bei 40°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in EtOAc aufgenommen, die organische Phase mit Wasser und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3$  = 90/10/1) gereinigt.

30 Ausbeute: 8.9 g (54% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  371/373

$R_f$  = 0.47 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3$  = 90/10/1)

7e) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Eine Mischung aus 2.97 g (8.0 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin, 2.50 g (16.0 mmol) 4-Chlor-phenylboronsäure, 462 mg (0.4 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 8.0 mL einer 2M. wässrigen  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung in 100 mL 1,4-Dioxan wurde 4 Stunden bei 100°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser/EtOAc (1/1,v/v) verrührt, über einen Glasfaserfilter abgesaugt, die organische Phase mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand über neutralem Alox (ICN Alumina N + 5%  $\text{H}_2\text{O}$ ; Fliessmittel: Cyclo-hexan/EtOAc = 2/1) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden eingeeengt, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen.

Ausbeute: 1.95 g (60% der Theorie)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  403/405

$R_f$  = 0.47 (Alox; Fliessmittel: Cyclohexan/EtOAc = 2/1)

#### Beispiel 8

5-(4-Fluor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Analog Beispiel 7e) wurde aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin und 224 mg (1.6 mmol) 4-Fluor-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 37 mg (12% der Theorie)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  387

$R_f$  = 0.41 (Alox; Fliessmittel: Cyclohexan/EtOAc = 2/1)

#### Beispiel 9

5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Analog Beispiel 7e) wurde aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin und 321 mg (1.6 mmol) 4-Brom-phenylboronsäure das Produkt erhalten. Die Reinigung erfolgte über neutralem Alox (Merck Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200my; Fließmittel: Cyclohexan/EtOAc = 4/1); das so erhaltene

5 Produkt wurde aus EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 40 mg (11% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 447/449

R<sub>f</sub> = 0.45 (Alox; Fließmittel: Cyclohexan/EtOAc = 2/1)

10

#### Beispiel 10

2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-trifluormethoxy-phenyl)-pyridin

15 Analog Beispiel 7e) wurde aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin und 329 mg (1.6 mmol) 4-Trifluormethoxy-phenylboronsäure das Produkt erhalten. Die Reinigung erfolgte über neutralem Alox (Merck Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200my; Fließmittel: Cyclohexan/EtOAc = 4/1); das so erhaltene Produkt wurde mit n-Hexan verrührt und abgesaugt.

20

Ausbeute: 190 mg (53% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 453

R<sub>f</sub> = 0.46 (Alox; Fließmittel: Cyclohexan/EtOAc = 2/1)

#### 25 Beispiel 11

2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin

Analog Beispiel 10) wurde aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin und 243 mg (1.6 mmol) 4-Methoxy-phenylboronsäure das

30

Ausbeute: 115 mg (53% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 399

$R_f =$  0.30 (Alox; Fliessmittel: Cyclohexan/EtOAc = 2/1)

### Beispiel 12

#### 5 2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-pyridin

Analog Beispiel 10) wurde aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin und 304 mg (1.6 mmol) 4-Trifluormethyl-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

10

Ausbeute: 150 mg (43% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  437

$R_f =$  0.45 (Alox; Fliessmittel: Cyclohexan/EtOAc = 2/1)

#### 15 Beispiel 13

#### 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin

#### 13a) 1-(4-Brom-benzyl)-pyrrolidin

20

Zu einer Lösung von 4.52 mL (55 mmol) Pyrrolidin und 10.3 mL (60 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin in 100 mL THF wurde eine Lösung von 12.5 g (50 mmol) 4-Brombenzylbromid langsam zugetropft und über Nacht bei RT nachgerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt

25 das Produkt als hellbraune Flüssigkeit, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Ausbeute: 9.0 g (75% der Theorie)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  241/243

$R_f =$  0.74 (Fliessmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3$  = 90/10/1)

30

#### 13b) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-prop-2-in-1-ol

Eine Mischung aus 4.8 g (20.0 mmol) 1-(4-Brom-benzyl)-pyrrolidin, 1.75 mL (30.0 mmol) Propargylalkohol, 2.31 g (2.0 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 381

mg (2.0 mmol) CuI und 7.07 mL Diisopropylamin in 100 mL Acetonitril wurde 14 Stunden bei 60°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des  
5 Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 95/5/0.5) gereinigt.

Ausbeute: 1.55 g (36% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 216

10 R<sub>f</sub> = 0.48 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 90/10/1)

13c) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-1-ol

Eine Lösung von 1.65 g (7.66 mmol) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-prop-2-in-1-ol in  
15 20 mL EtOH wurde mit 200 mg 10% Pd/C versetzt und im Autoklaven bei RT und 30 psi H<sub>2</sub> bis zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand über Kieselgel (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 90/10/1) gereinigt.

20

Ausbeute: 0.81 g (48% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 220

R<sub>f</sub> = 0.2 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges NH<sub>3</sub> = 90/10/1)

25 13d) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionaldehyd

Zu einer Lösung von 780 mg (3.56 mmol) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-1-ol in 30 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden 2.87 mL (35.56 mmol) Pyridin und 2.11 g (4.98 mmol) Dess-Martin Periodinan gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden bei RT gerührt,  
30 dann auf 100 mL gesättigte, wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegeben, erschöpfend mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die organische Phase mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 750 mg (97% der Theorie)

13e) 1-(4-But-3-ynyl-benzyl)-pyrrolidin

- 5 Zu einer Mischung aus 760 mg (3.5 mmol) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionaldehyd und 970 mg (7.0 mmol)  $K_2CO_3$  in 100 mL trockenem MeOH wurde unter Argonatmosphäre 815 mg (4.2 mmol) (1-Diazo-2-oxo-propyl)-phosphonsäure-dimethylester gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether verdünnt, die organische Phase mit gesättigter, wässriger  $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3$  = 95/5/0.5) gereinigt.

Ausbeute: 200mg (27% der Theorie)

15 ESI-MS:  $(M+H)^+$  214

$R_f$  = 0.74 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3$  = 95/5/0.5)

13f) 5-Brom-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin

- 20 Eine Mischung aus 200 mg (0.94 mmol) 1-(4-But-3-ynyl-benzyl)-pyrrolidin, 222 mg (0.94 mmol) 2,5-Dibrompyridin, 13.2 mg (0.02 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 3.6 mg (0.02 mmol) CuI und 0.27 mL Diisopropylamin in 10 mL THF wurde 4 Stunden bei 40°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die organische Phase mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3$  = 95/5/0.5) gereinigt.

Ausbeute: 110 mg (32% der Theorie)

30 ESI-MS:  $(M+H)^+$  369/371

$R_f$  = 0.44 (Fließmittel: EtOAc/MeOH/konz. wässriges  $NH_3$  = 95/5/0.5)

13g) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin

Eine Mischung aus 100 mg (0.27 mmol) 5-Brom-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin, 85 mg (0.54 mmol) 4-Chlor-phenylboronsäure, 15.7 mg (0.014 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 0.28 mL einer 2M wässrigen Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung in 10 mL 1,4-Dioxan wurde 8 Stunden bei 100°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand über neutralem Alox (ICN Alumina N + 5% H<sub>2</sub>O; Fließmittel: Cyclo-hexan/EtOAc = 7/3) gereinigt. Die Produktfraktionen wurden eingeeengt, der Rückstand mit Petrolether verrieben und abgesaugt.

10

Ausbeute: 12 mg (11% der Theorie)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 401/403

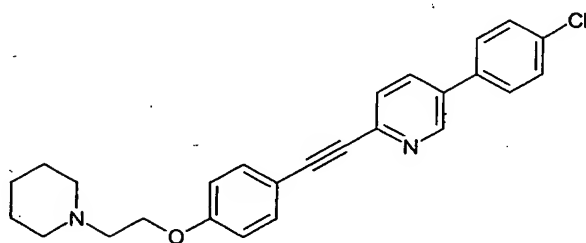
R<sub>f</sub> = 0.41 (Alox; Fließmittel: Cyclohexan/EtOAc = 7/3)

15

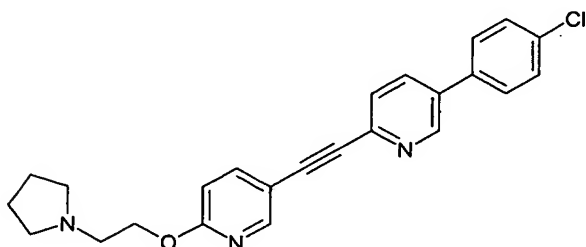
Analog zu den zuvor beschriebenen Beispielen sind folgende Verbindungen für den Fachmann, gegebenenfalls unter zusätzlicher Verwendung dem Prinzip nach literaturbekannter Synthesen, erhältlich:

Beispiel-  
nummer      Strukturformel

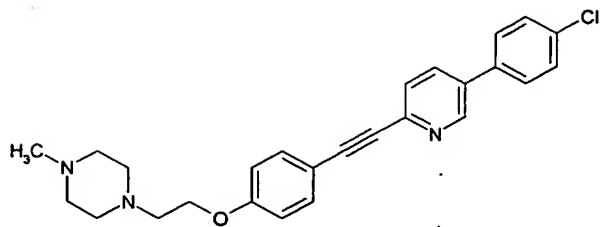
(14)



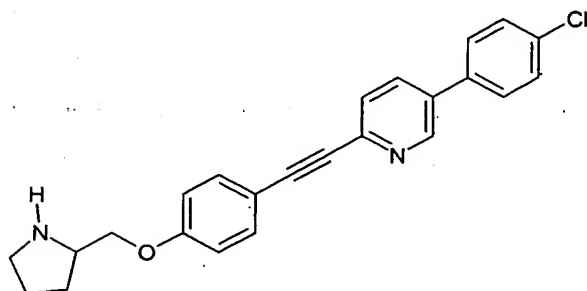
(15)



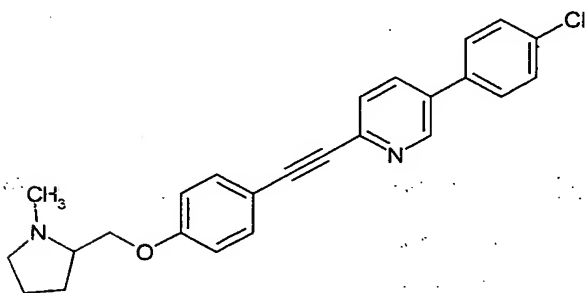
(16)



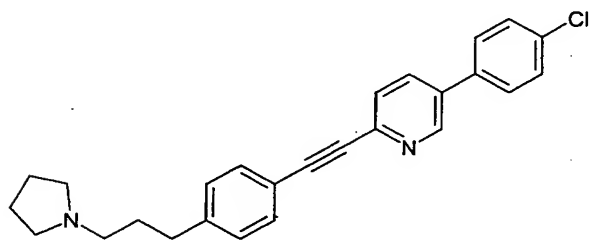
(17)



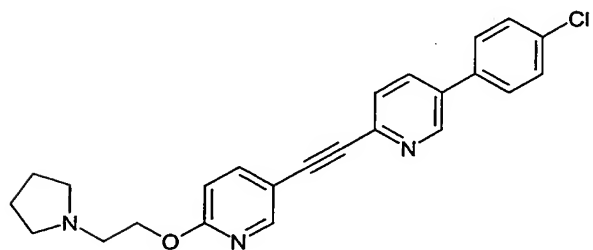
(18)



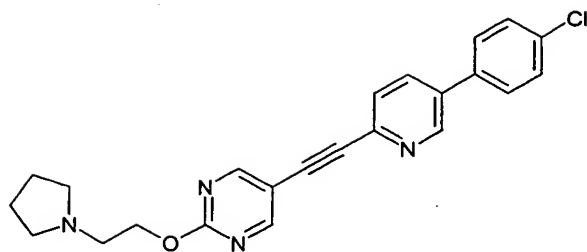
(19)



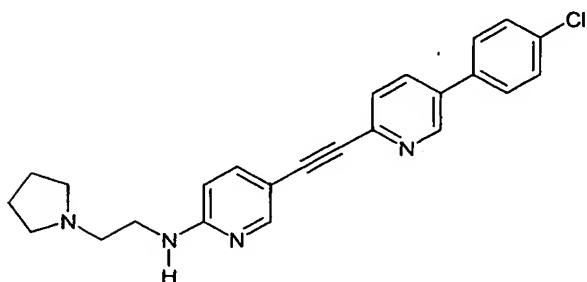
(20)



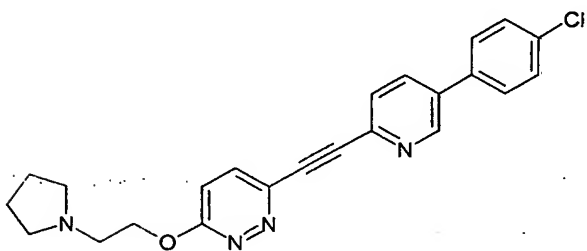
(21)



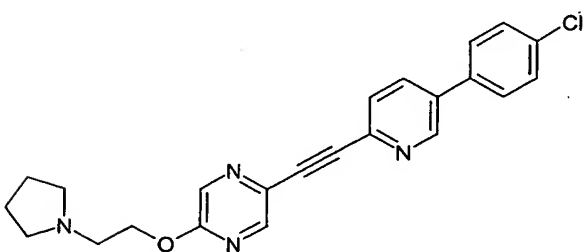
(22)



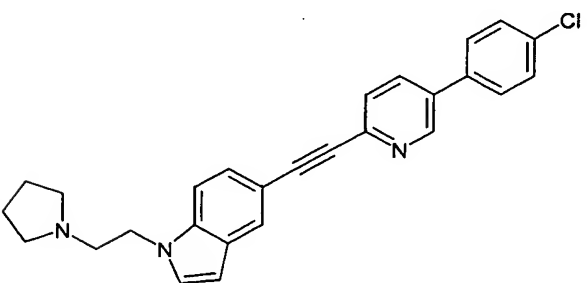
(23)



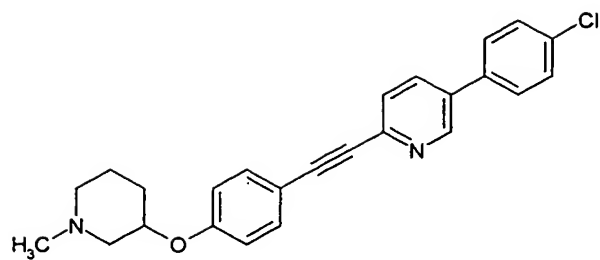
(24)



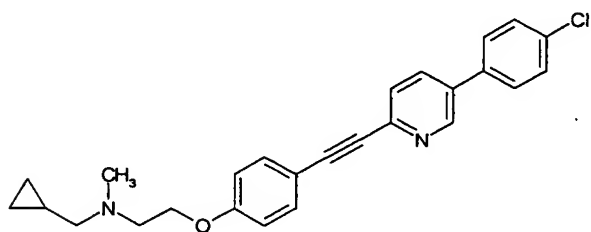
(25)



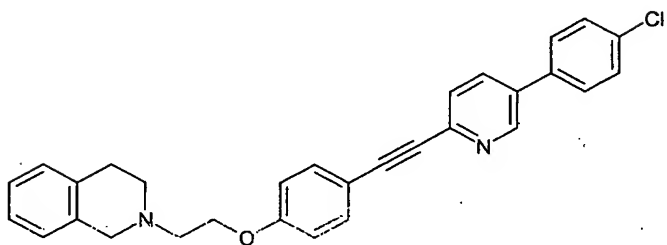
(26)



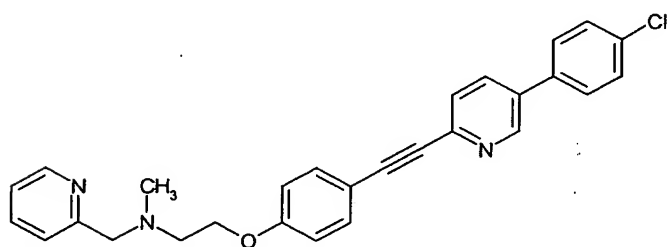
(27)



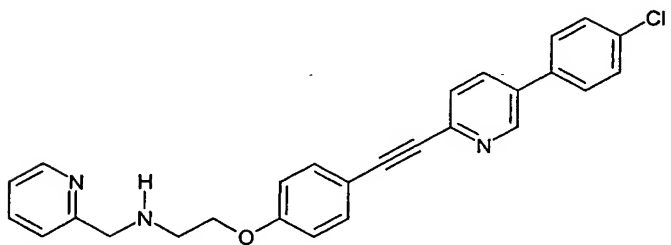
(28)



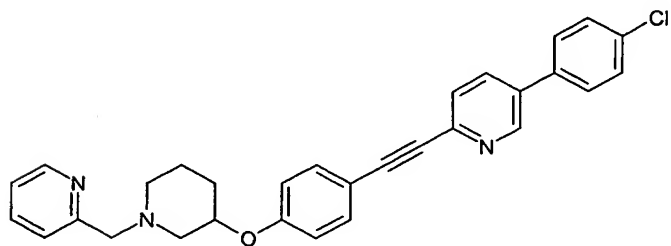
(29)



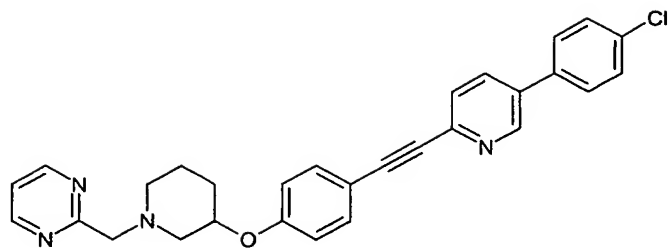
(30)



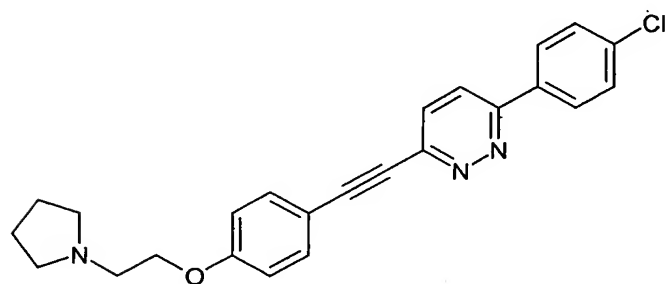
(31)



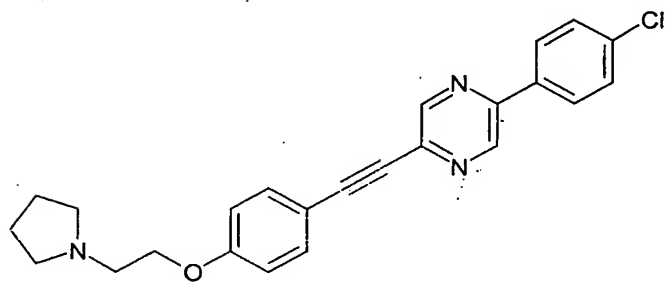
(32)



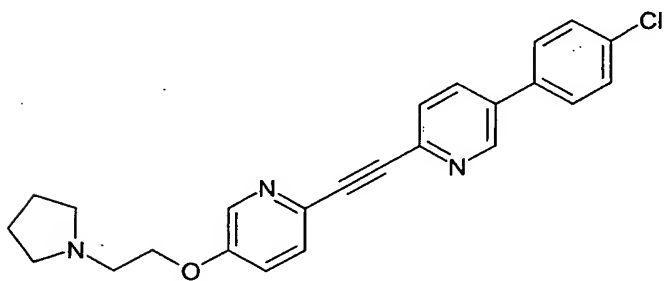
(33)



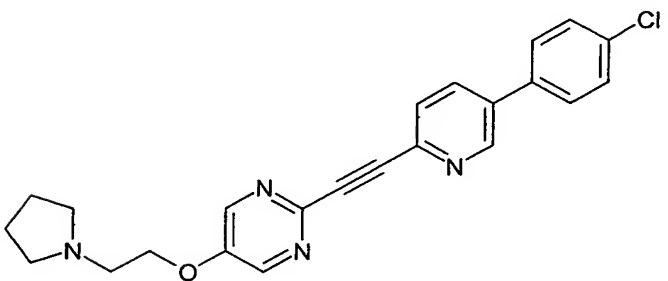
(34)



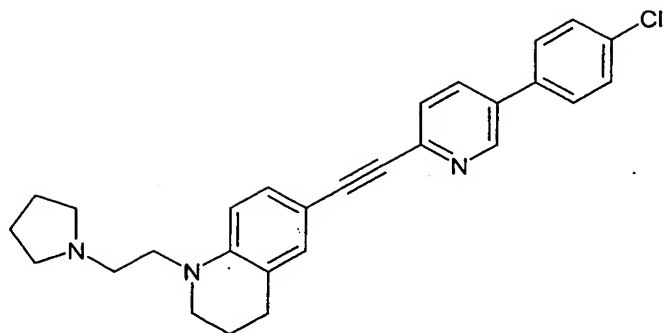
(35)



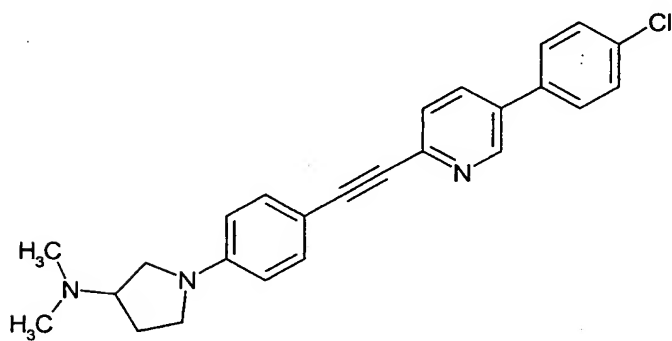
(36)



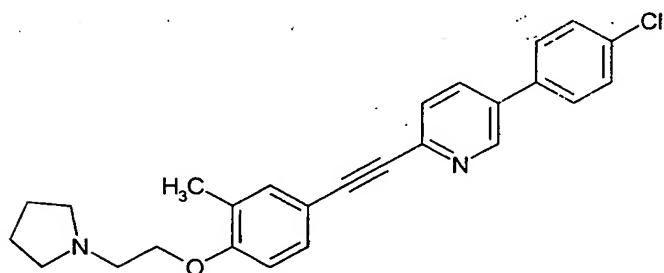
(37)



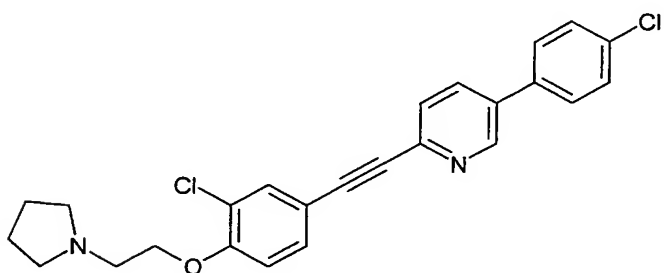
(38)



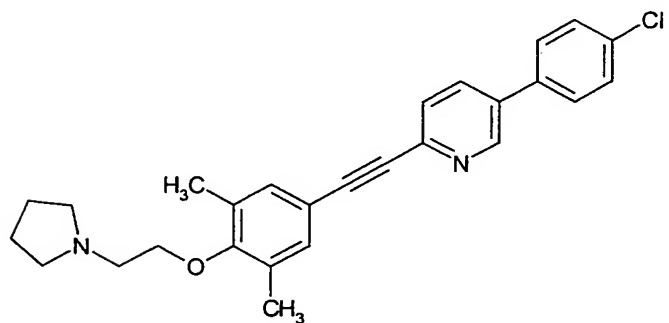
(39)



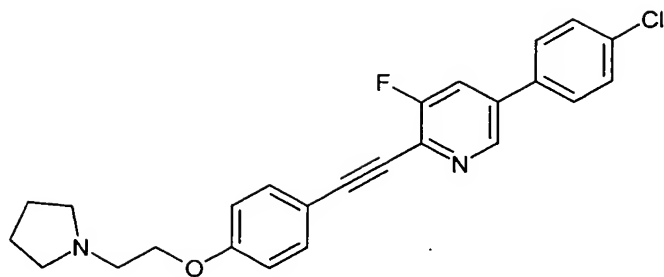
(40)



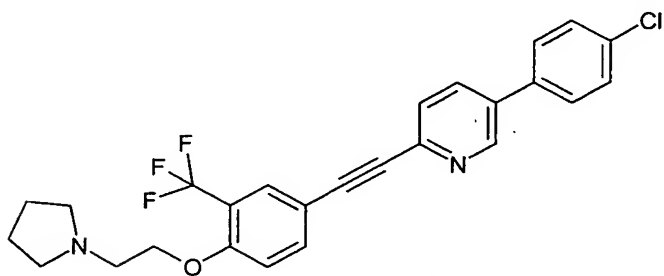
(41)



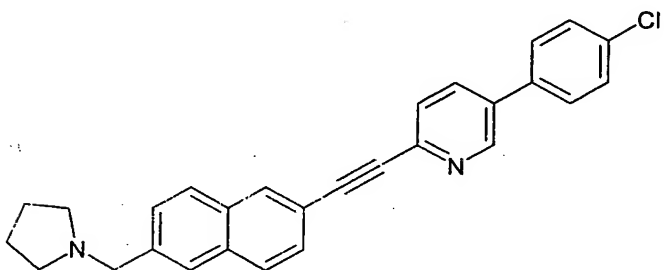
(42)



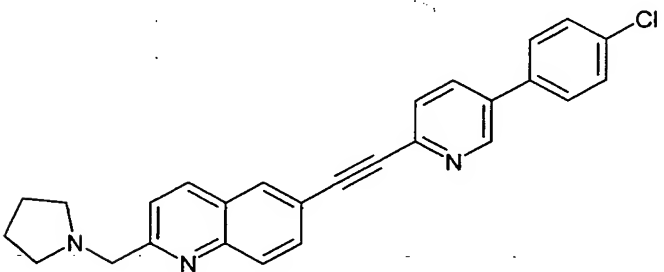
(43)



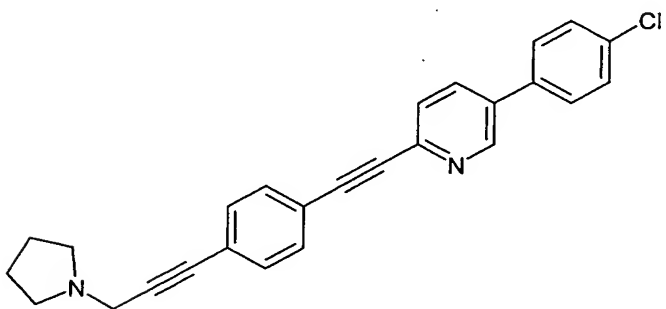
(44)



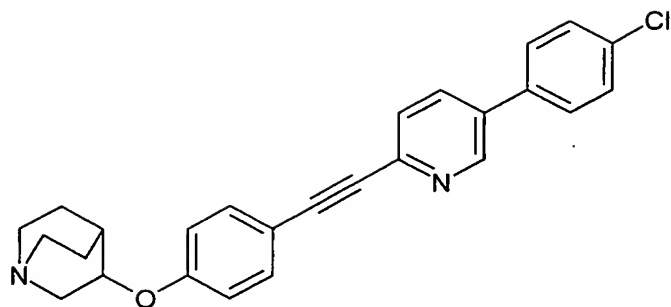
(45)



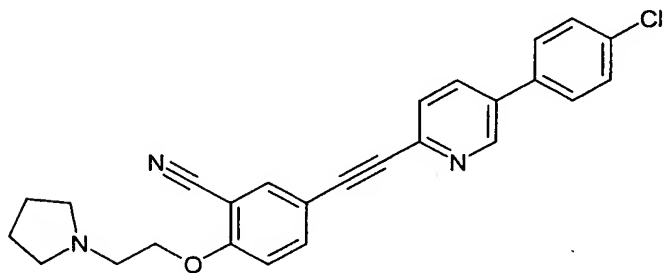
(46)



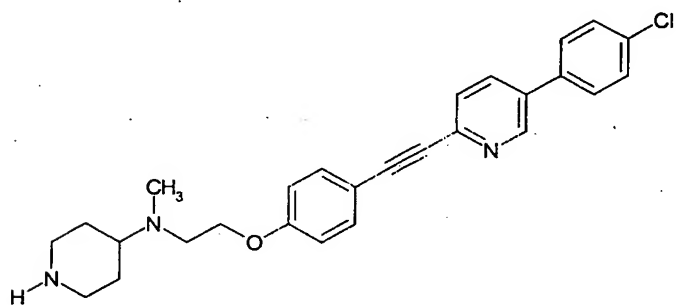
(47)



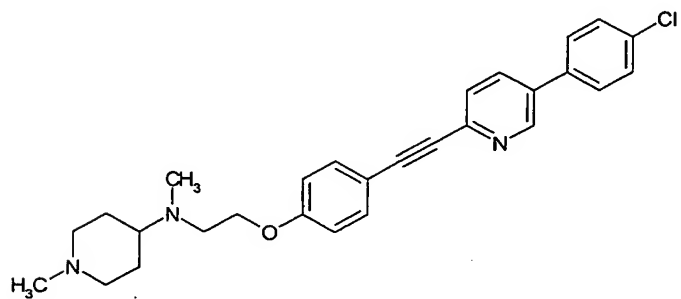
(48)



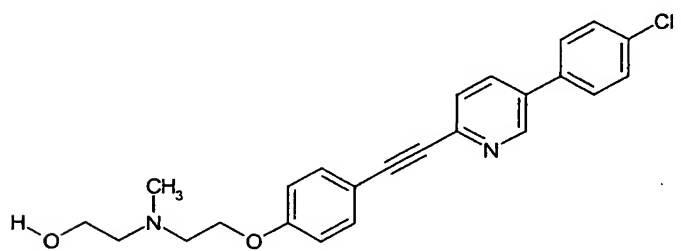
(49)



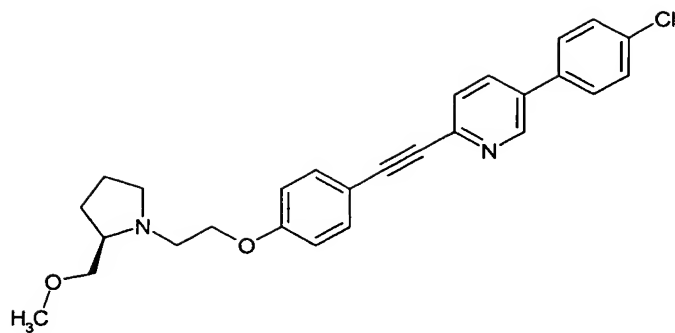
(50)



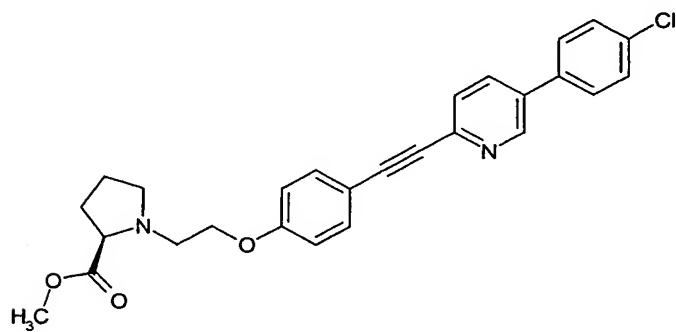
(51)



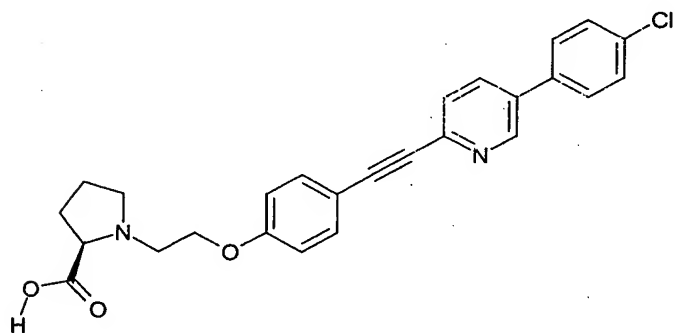
(52)



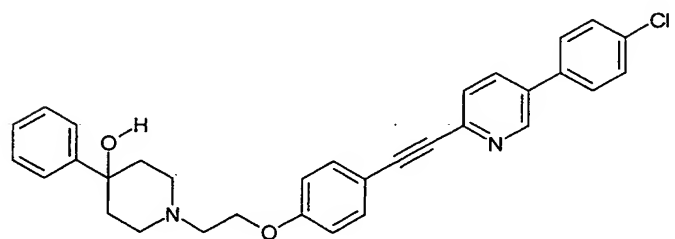
(53)



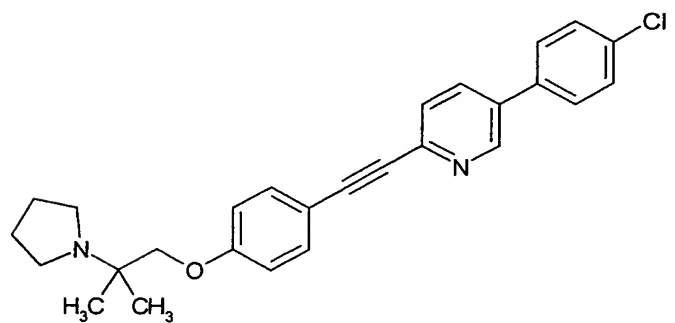
(54)



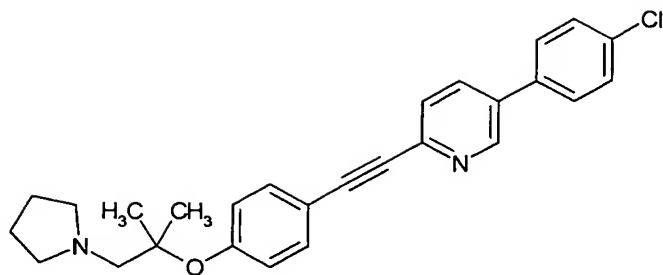
(55)



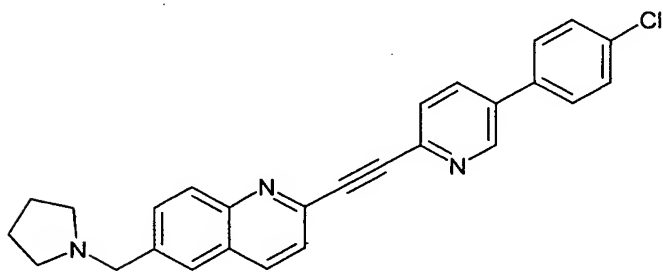
(56)



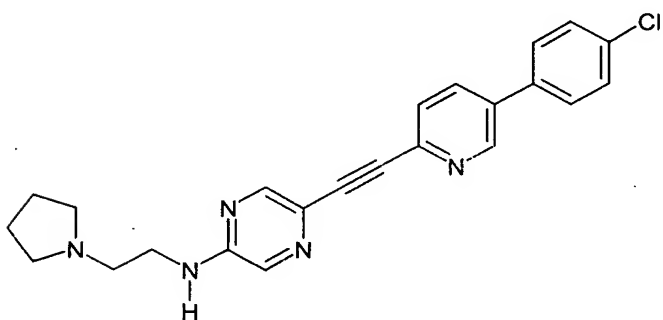
(57)



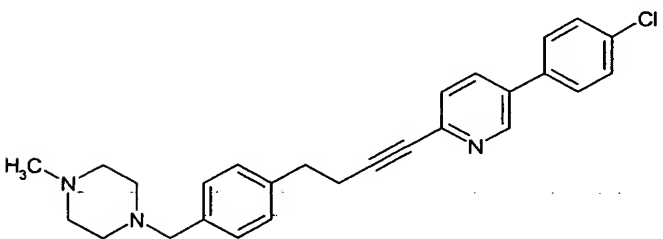
(58)



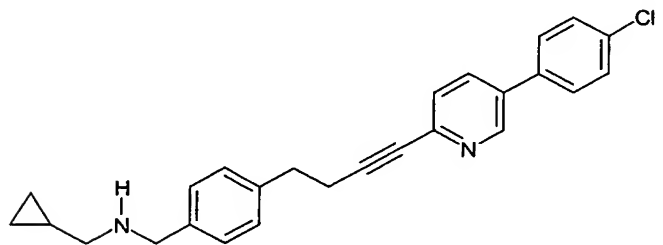
(59)



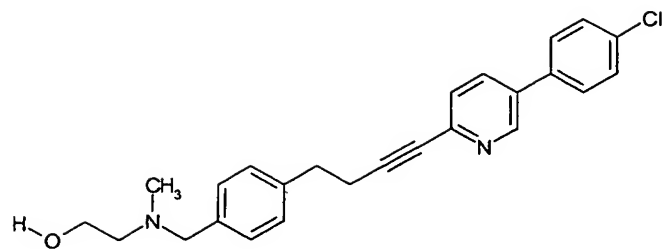
(60)



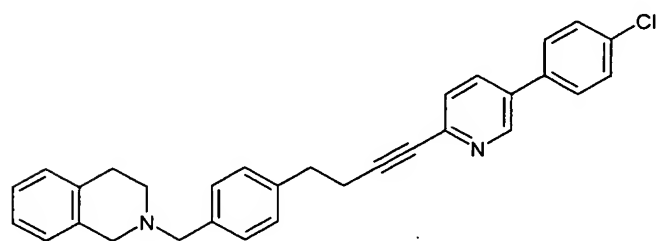
(61)



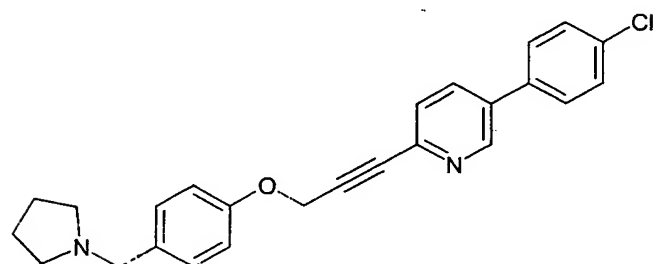
(62)



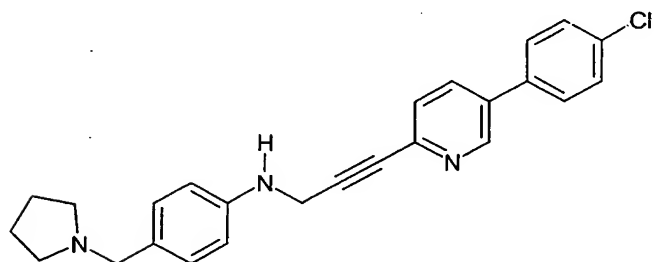
(63)



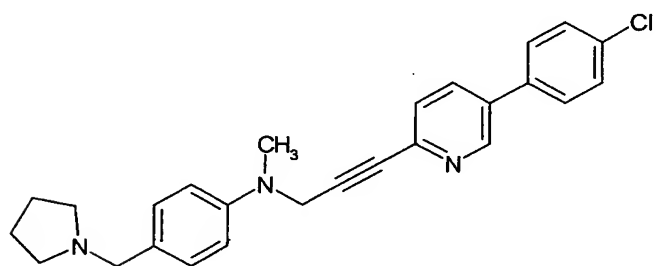
(64)



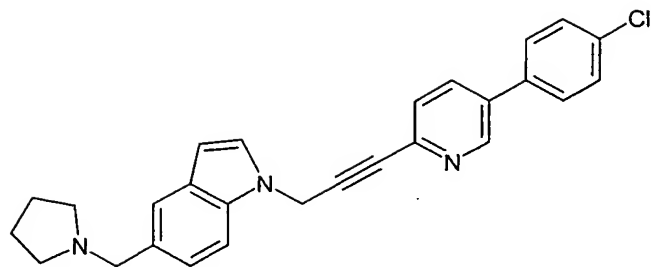
(65)



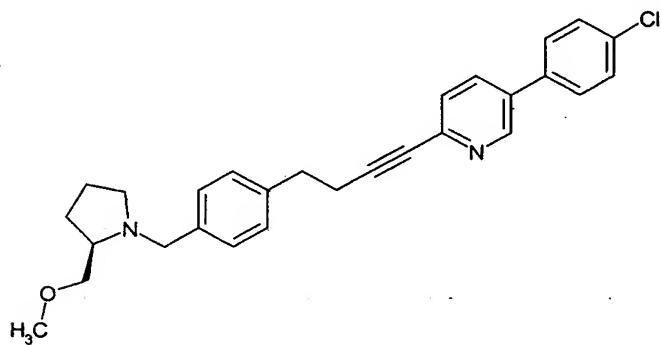
(66)



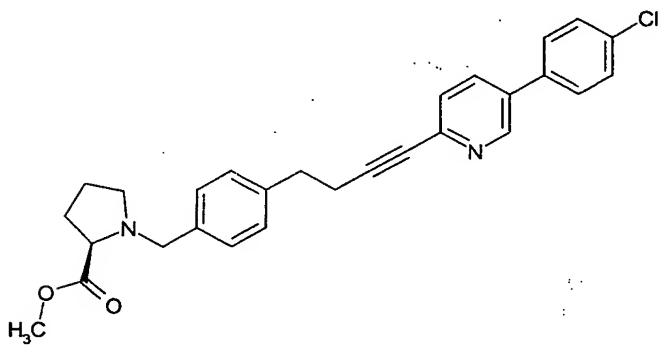
(67)



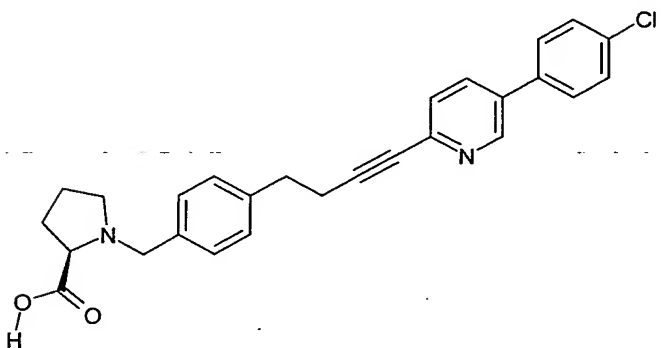
(68)



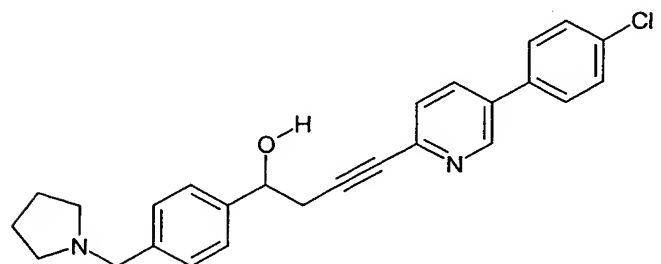
(69)



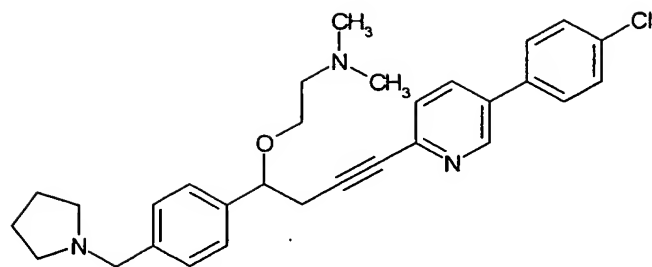
(70)



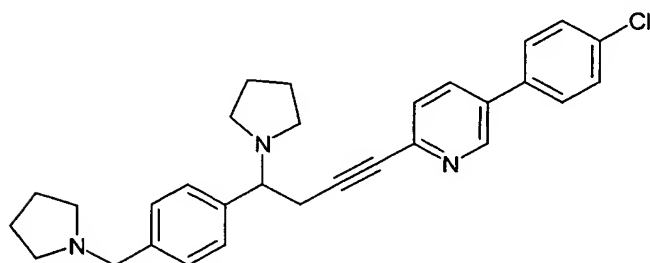
(71)



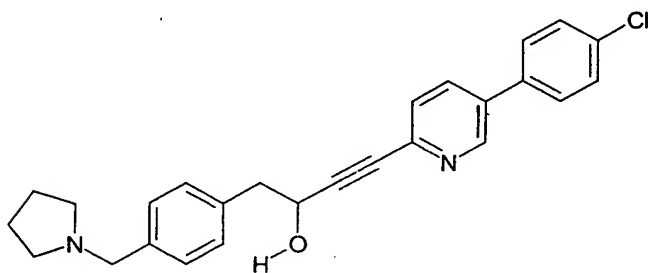
(72)



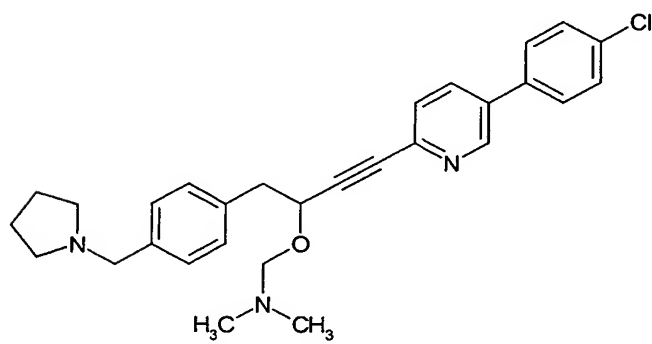
(73)



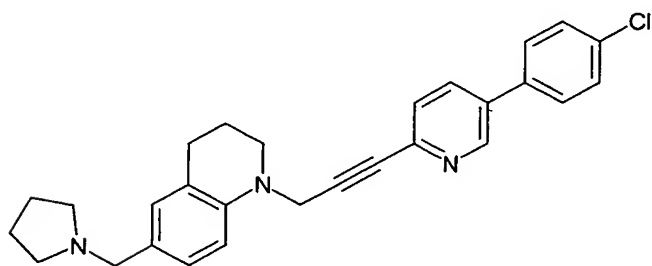
(74)



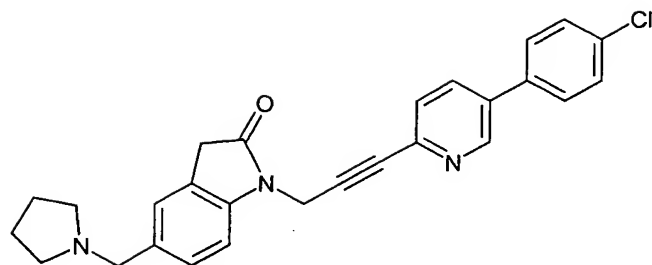
(75)



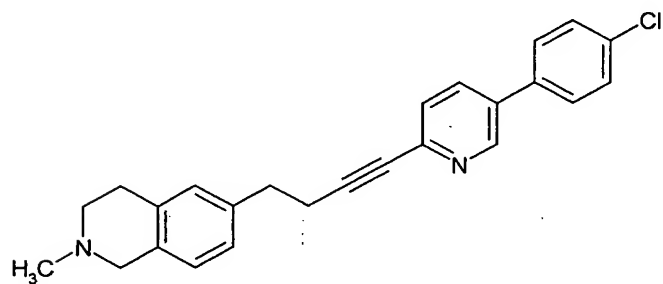
(76)



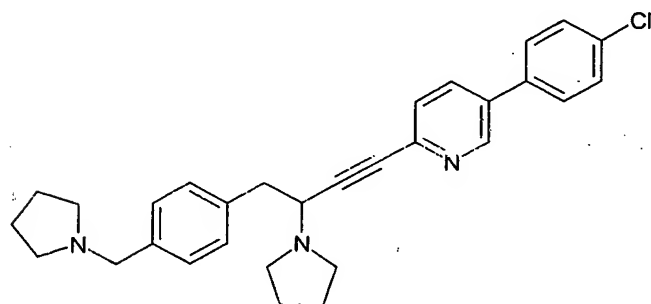
(77)



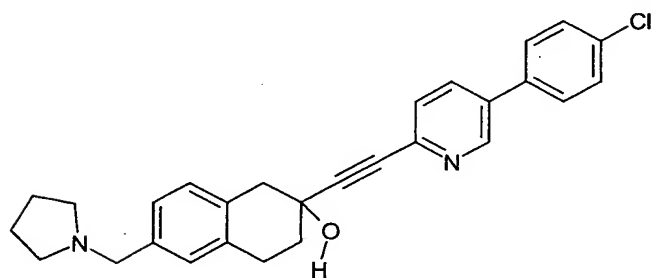
(78)



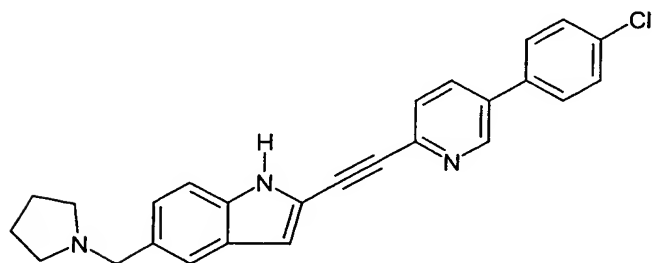
(79)



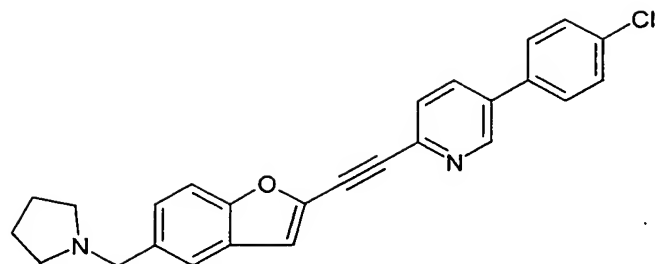
(80)



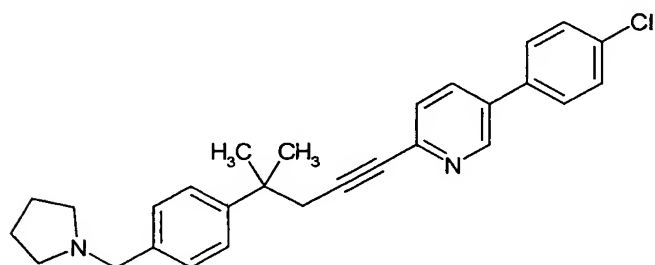
(81)



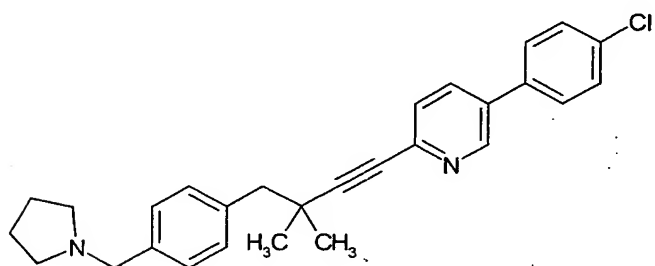
(82)



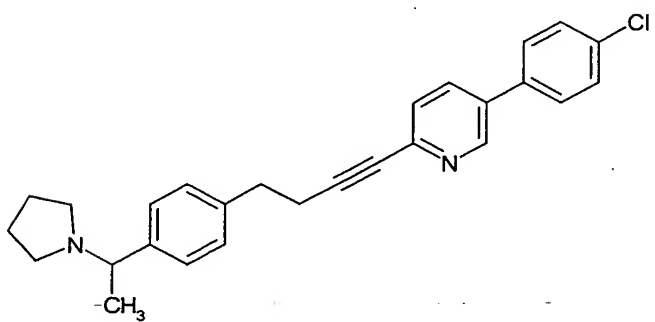
(83)



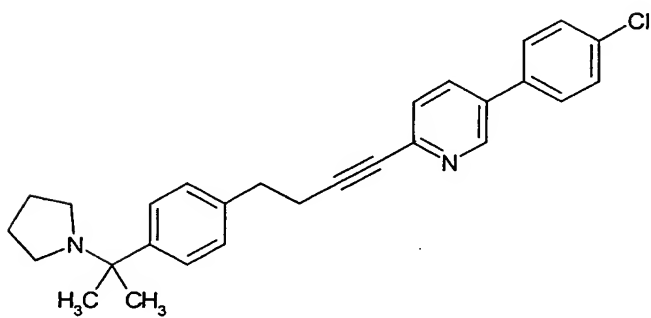
(84)



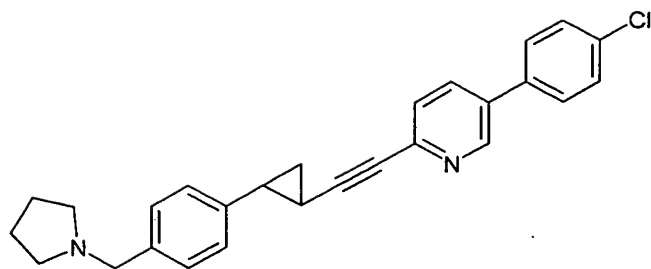
(85)



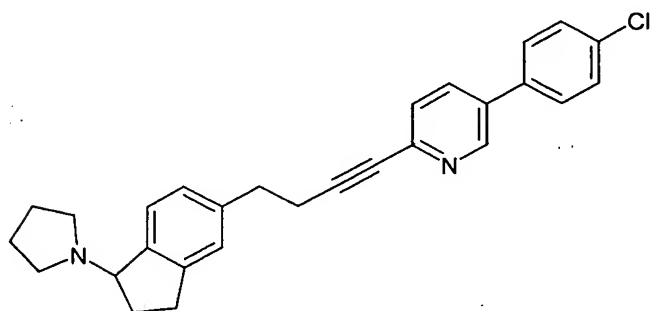
(86)



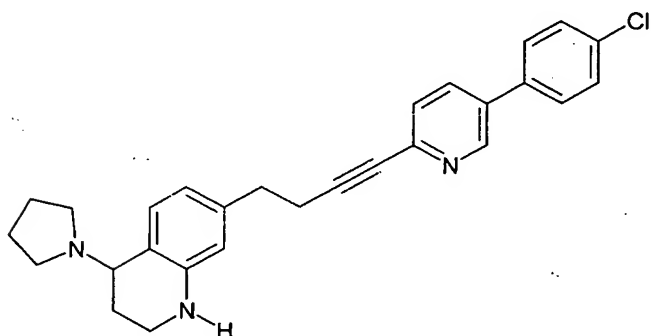
(87)



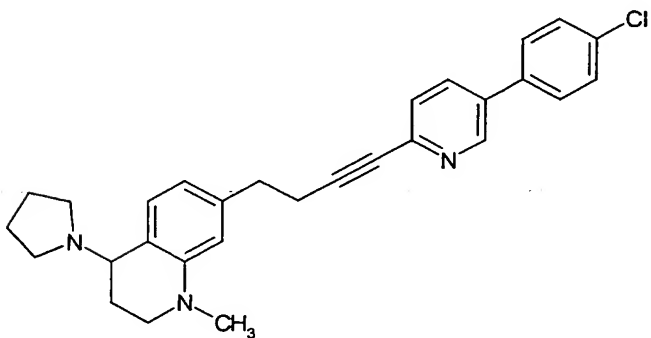
(88)



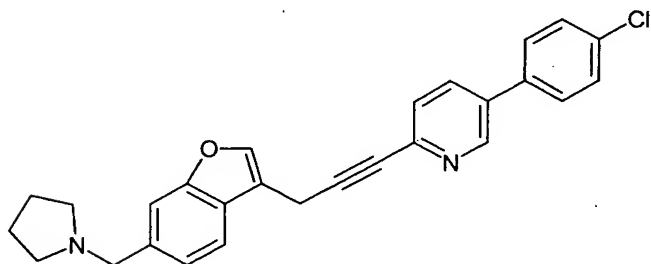
(89)



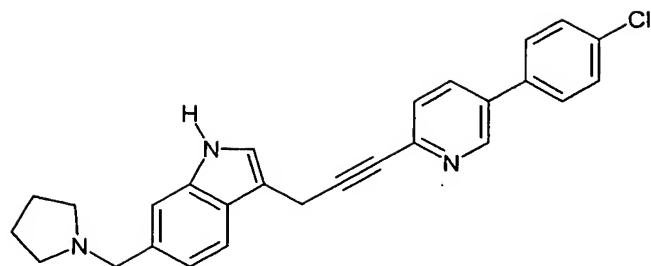
(90)



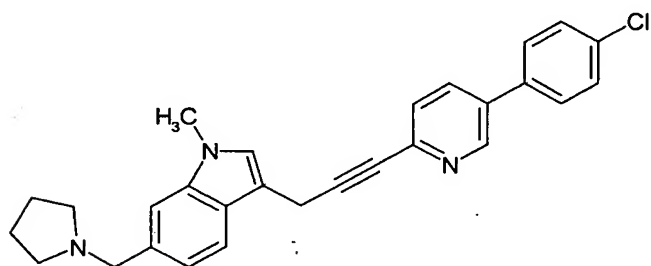
(91)



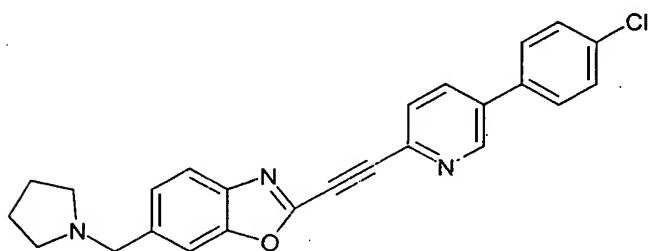
(92)



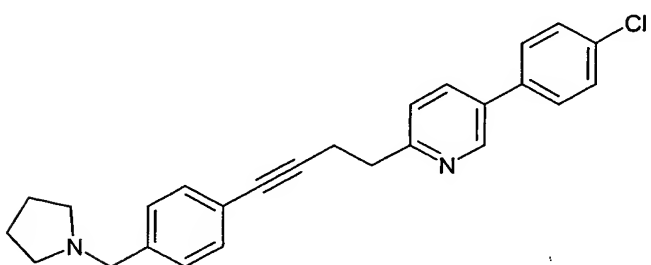
(93)



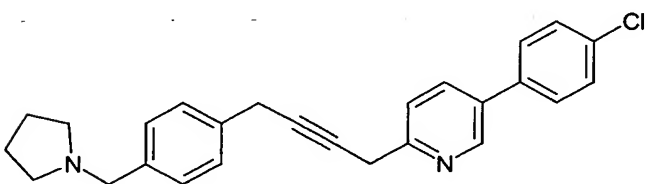
(94)



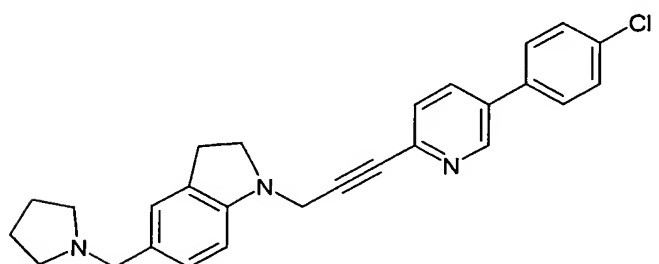
(95)



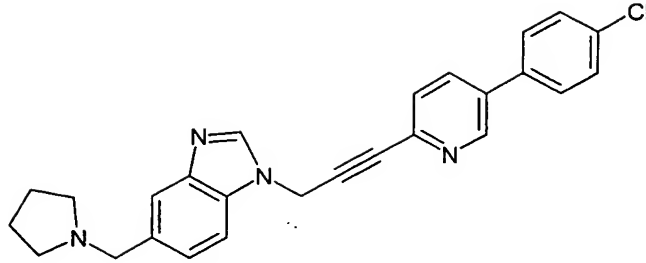
(96)



(97)



(98)



Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese Anmeldung aufgenommen wird.

#### MCH-1 Rezeptorbindungstest

Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen

Spezies: Human

Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen

Resultate: IC50 Werte

Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 % Bacitracin, 1 µg/ml Aprotinin, 1 µg/ml Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/ml verdünnt.

200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM  $^{125}\text{I}$ -tyrosyl melanine concentrating hormone ( $^{125}\text{I}$ -MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfaserfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retensierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

Standard:

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem  $^{125}\text{I}$ -MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC<sub>50</sub> Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

## 20 MCH-1 Rezeptor-gekoppelter $\text{Ca}^{2+}$ Mobilisierungstest

Methode: Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR<sup>384</sup>)

Spezies: Human

Testzellen: Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen

Resultate: 1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH  $10^{-6}\text{M}$ )  
2. Messung: pKB Wert

Reagentien:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES Puffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	Rinderserum-Albumin (Protease frei)	(Serva)
	DMSO	(Serva)

Ham's F12	(BioWhittaker)
FCS	(BioWhittaker)
L-Glutamine	(GIBCO)
Hygromycin B	(GIBCO)
PENStrep	(BioWhittaker)
Zeocin	(Invitrogen)

Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 ml 10% FCS, 1% PENStrep, 5 ml L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 ml Hygromycin B (50 mg/ml in PBS) and 1.25 ml Zeocin (100 µg/ml Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenicid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 x HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07% Probenicid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschrift im FLIPR<sup>384</sup>-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionwellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschrift zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR<sup>384</sup> Gerät gemessen.

#### Datenanalyse:

1. Messung: Die zelluläre Ca<sup>2+</sup>-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10<sup>-6</sup>M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.
2. Messung: Die zelluläre Ca<sup>2+</sup>-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der

Referenz (MCH  $10^{-6}$  M, Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC<sub>50</sub>-Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

Die Inhibition wird pKB-Wert ausgedrückt:

$$pKB = \log(EC_{50}(\text{Testsubstanz} + \text{MCH}) / EC_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log C(\text{Testsubstanz})$$

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa  $10^{-10}$  bis  $10^{-5}$  M, insbesondere von  $10^{-9}$  bis  $10^{-6}$  M, erhalten.

Folgende IC<sub>50</sub> Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:

Verbindung gemäß Beispiel-Nr.	Substanzname	IC <sub>50</sub> -Wert
9	5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin	8 nM
4	(2-{4-[5-(3,4-Difluor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin	74 nM

Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

### Beispiel A

#### Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

5    **Zusammensetzung:**

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
10	71.0 mg

#### Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

15

### Beispiel B

#### Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

20    **Zusammensetzung:**

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0    mg
Benzalkoniumchlorid	0.002 mg
Dinatriumedetat	0.0075 mg
25    Wasser gereinigt ad	15.0    µl

#### Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

30

Beispiel C

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

5 1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1 g
Natriumchlorid	0.18 g
Benzalkoniumchlorid	0.002 g
Wasser gereinigt ad	20.0 ml

10

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst:

Beispiel D

15 Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
20 Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 µl

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen  
25 suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel E

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

30 Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0 mg
Natriumchlorid	0.9 mg
Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
Dinatriumedetat	0.05 mg

Wasser gereinigt ad 0.1 ml

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes

5 Behältnis abgefüllt.

Beispiel F

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

10 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg

15 Wasser für Injektionszwecke ad 5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen

20 auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel G

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

25 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = $\text{KH}_2\text{PO}_4$	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
30 Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbät 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in

5 Ampullen abfüllen.

Beispiel H

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

10 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg

15 Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

20 Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

25 Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel I

30 Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Lactose	120 mg

Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

5 Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

10

Beispiel J

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

15	Wirksubstanz	20 mg
	Maisstärke	80 mg
	Kieselsäure. hochdispers	5 mg
	Magnesiumstearat	2.5 mg

20 Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

25 Beispiel K

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	50 mg
30	Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

5 Beispiel L

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

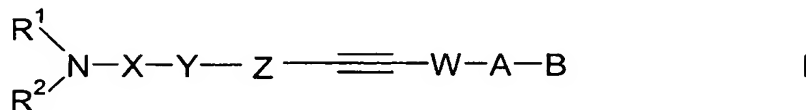
	Wirksubstanz	10 mg
10	Mannitol	50 mg
	Human-Serum-Albumin	10 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

Herstellung:

- 15 Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

# Patentansprüche

## 1. Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

$R^1, R^2$  unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest  $R^{11}$  substituierte  $C_{1-8}$ -Alkyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl-Gruppe oder ein gegebenenfalls mit dem Rest  $R^{12}$  ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder

$R^1$  und  $R^2$  bilden eine  $C_{2-8}$ -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei  $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch  $-CH=N-$  oder  $-CH=CH-$  ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei  $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CO-$ ,  $-C(=CH_2)-$  oder  $-NR^{13}-$  derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch  $R^{14}$  ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder

- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

X

eine Einfachbindung oder eine C<sub>1-6</sub>-Alkylen-Brücke, in der

5

- eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein kann und/oder

- ein oder zwei -CH<sub>2</sub>-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -(SO)-, -(SO<sub>2</sub>)-, -CO- oder -NR<sup>4</sup>- derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

10

wobei die Brücke X mit R<sup>1</sup> unter Einschluss des mit R<sup>1</sup> und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

15

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

20

wobei ein C-Atom mit R<sup>10</sup> und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

W, Z

unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke,

25

wobei in der Gruppe W und/oder Z eine nicht mit der -C≡C-Gruppe benachbarte -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch -O- oder -NR<sup>5</sup>- ersetzt sein kann, und

30

wobei zwei benachbarte C-Atome oder ein C-Atom und ein benachbartes N-Atom mit einer zusätzlichen C<sub>1-4</sub>-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei in der Alkylen-Brücke und/oder in der zusätzlichen Alkylen-Brücke ein C-Atom mit  $R^{10}$  und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen  $C_{1-6}$ -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

5

Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

wobei  $R^1$  mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit  $R^1$  und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder

10

wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

15

A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen und

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen oder

20

$C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkenyl,  $C_{1-6}$ -Alkinyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkenyl- oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Fluor Fluor und cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit  $R^{20}$  substituiert sein können,

25

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,

30

- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einen Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH<sub>2</sub>-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, -C(=CH<sub>2</sub>)-, -(SO)- oder -(SO<sub>2</sub>)-Gruppe ersetzt sein können, und

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C<sub>1-4</sub>-alkyl)-imino-, Methylen-, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-methylen- oder Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R<sup>20</sup>, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R<sup>21</sup> substituiert sein können,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> unabhängig voneinander eine der für R<sup>17</sup> angegebenen Bedeutungen,

R<sup>10</sup> Hydroxy, ω-Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Amino, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-

alkoxy oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-3</sub>-alkoxy,

R<sup>11</sup> C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, R<sup>15</sup>-O-, R<sup>15</sup>-O-CO-, R<sup>15</sup>-CO-O-, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO- oder Cy-,

R<sup>12</sup> eine der für R<sup>20</sup> angegebenen Bedeutungen,

R<sup>13</sup> eine der für R<sup>17</sup> angegebenen Bedeutungen,

R<sup>14</sup> Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, R<sup>15</sup>-O-, R<sup>15</sup>-O-CO-, R<sup>15</sup>-CO-, R<sup>15</sup>-CO-O-, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO-, R<sup>15</sup>-O-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-O-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>15</sup>-CO-O-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>N-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>18</sup>R<sup>19</sup>N-CO-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder Cy-C<sub>1-3</sub>-alkyl,

R<sup>15</sup> H, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Phenyl oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl,

R<sup>16</sup> H, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl, C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, ω-Hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl, ω-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl, Amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl oder Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-6</sub>-alkyl,

R<sup>17</sup> eine der für R<sup>16</sup> angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl oder N-(C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl

R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> unabhängig voneinander H oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl,

R<sup>20</sup> Halogen, Hydroxy, Cyano, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, Hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>22</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl oder eine der für R<sup>22</sup>

angegebenen Bedeutungen,

R<sup>21</sup> C<sub>1-4</sub>-Alkyl, ω-Hydroxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-Alkyl-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-carbonyl, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylsulfonyl, Phenylcarbonyl oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl,

R<sup>22</sup> Phenyl, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylthio, Carboxy, C<sub>1-4</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkylaminocarbonyl, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfonyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfinyl, C<sub>1-4</sub>-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C<sub>1-4</sub>-alkylamino, Di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino, Cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkylenimino, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino, Acetyl-amino-, Propionyl-amino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxyalkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)-carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonyl-amino oder Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in A, B, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup> bis R<sup>5</sup> und R<sup>10</sup> bis R<sup>22</sup>, jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, CN-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-3</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- und Di-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom

gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$ ,  $R^2$  unabhängig voneinander H,  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{2-3}$ -alkyl,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{2-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-4}$ -alkyl, Carboxyl- $C_{1-4}$ -alkyl, Amino- $C_{2-4}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino- $C_{2-4}$ -alkyl, Di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{2-4}$ -alkyl, Cyclo- $C_{3-6}$ -alkylenimino- $C_{2-4}$ -alkyl, Pyrrolidiny, Pyrrolidiny- $C_{1-3}$ -alkyl, Piperidiny, Piperidiny- $C_{1-3}$ -alkyl, Phenyl, Phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl, Pyridyl oder Pyridyl- $C_{1-3}$ -alkyl bedeuten,

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

wobei der Phenylrest ein- oder mehrfach mit dem in Anspruch 1 definierten Rest  $R^{12}$  und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann.

3. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^1$  und  $R^2$  derart eine Alkylen-Brücke gemäß Anspruch 1 bilden, dass  $R^1R^2N$ -eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit  $R^{13}$  substituiert ist, Morpholin und Thiomorpholin bildet,

wobei gemäß Anspruch 1 ein- oder mehrere H-Atome durch  $R^{14}$  ersetzt sein können, und/ oder die in der in Anspruch 1 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy

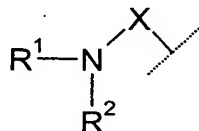
substituiert sein kann,

wobei  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  und Cy die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

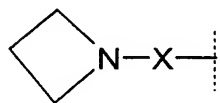
5

4. Alkin-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch

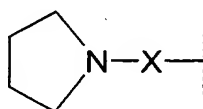
gekennzeichnet, dass die Gruppe



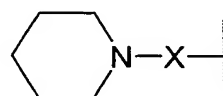
eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln besitzt



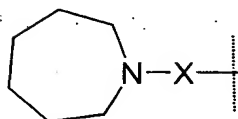
,



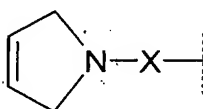
,



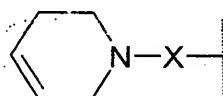
,



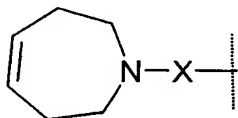
,



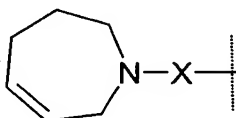
,



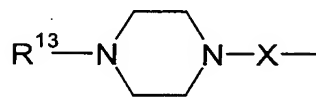
,



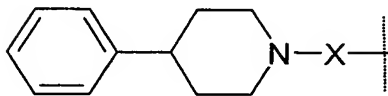
,



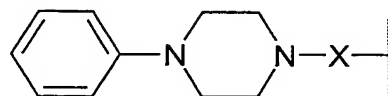
,



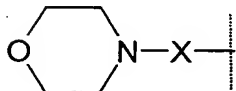
,



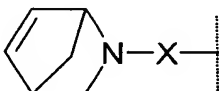
,



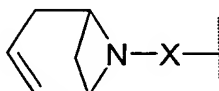
,



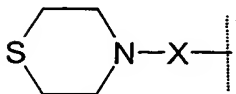
,



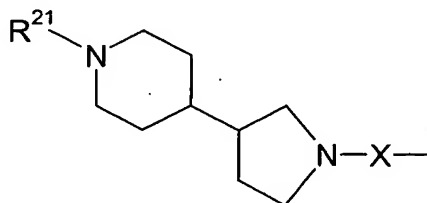
,

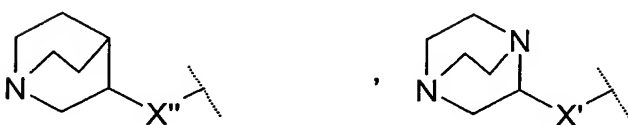
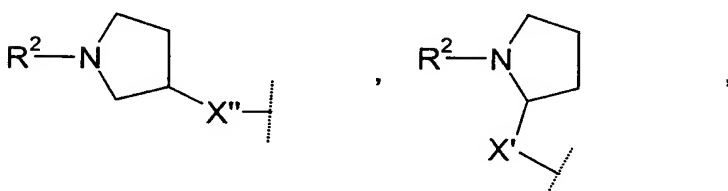
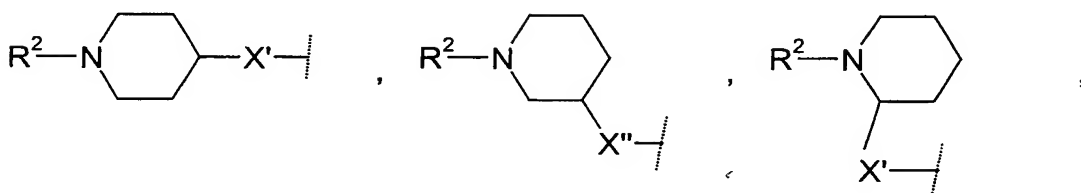
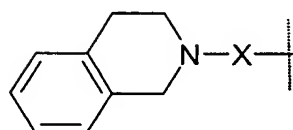
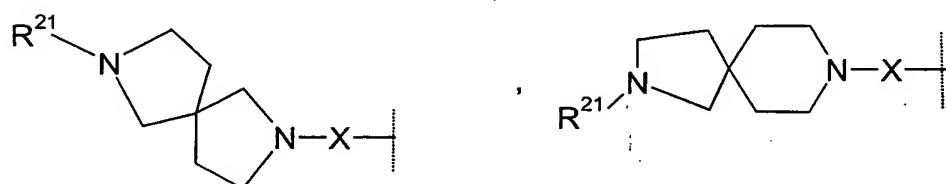
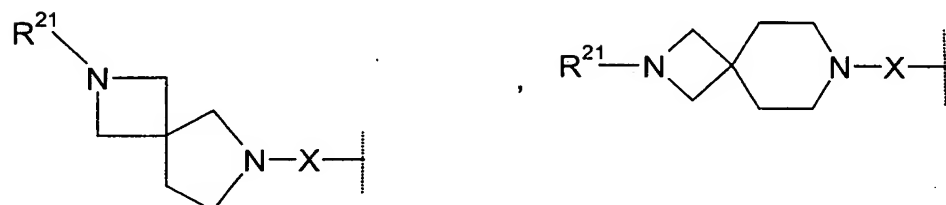
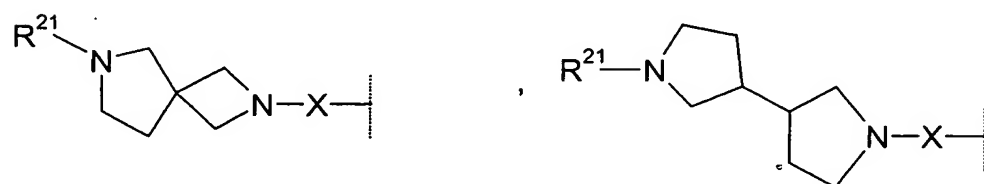
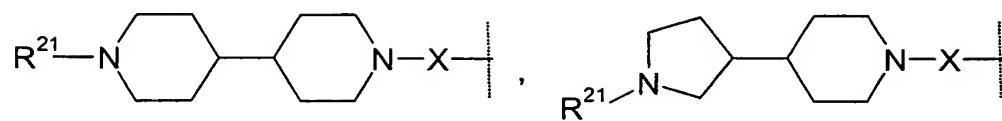


,



,





5 worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildeten Heterocyclus durch  $R^{14}$  ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe  $R^1R^2N$ - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

$X', X''$  unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder  $C_{1-3}$ -Alkylen und

10 für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit  $X'$  bzw.  $X''$  verbunden ist, auch  $-C_{1-3}$ -Alkylen-O-,  $-C_{1-3}$ -Alkylen-NH- oder  $-C_{1-3}$ -Alkylen-N( $C_{1-3}$ -alkyl)-, und

$X''$  zusätzlich auch  $-O-C_{1-3}$ -Alkylen-,  $-NH-C_{1-3}$ -Alkylen oder  $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- $C_{1-3}$ -Alkylen und

15 für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit  $X''$  verbunden ist, auch  $-NH$ -,  $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- oder  $-O$ - bedeutet,

20 wobei in den zuvor für  $X', X''$  genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit  $R^{10}$ , vorzugsweise mit einem Hydroxy-,  $\omega$ -Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl- und/oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen  $C_{1-4}$ -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

25 wobei in  $X', X''$  unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

30 worin  $R^2, R^{10}, R^{13}, R^{14}, R^{20}, R^{21}$  und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

5. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Einfachbindung oder C<sub>1-4</sub>-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch

-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-, C<sub>2-4</sub>-Alkylenoxy, C<sub>2-4</sub>-Alkylen-NR<sup>4</sup>-,

C<sub>2-4</sub>-Alkylen-NR<sup>4</sup>-C<sub>2-4</sub>-Alkylen-O-, 1,2- oder 1,3-Pyrrolidinylen oder 1,2-, 1,3- oder 1,4-Piperidinylen bedeutet, wobei die Bindung der Pyrrolidinylen- und Piperidinylen-Gruppe an Y über die Imino-Gruppe erfolgt, und

wobei die Brücke X mit R<sup>1</sup> unter Einschluss des mit R<sup>1</sup> und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R<sup>10</sup> und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C<sub>1-6</sub>-Alkyl-Resten substituiert sein können und

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>10</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind.

6. Alkin-Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass X -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbundenen ist, auch -CH<sub>2</sub>-C≡C-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>- oder 1,3-Pyrrolidinylen bedeutet,

wobei die Pyrrolidinylen-Gruppe über die Imino-Gruppe mit Y verbunden ist, und

wobei die Brücke X mit R<sup>1</sup> unter Einschluss des mit R<sup>1</sup> und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann,

und

wobei in X ein C-Atom mit  $R^{10}$ , vorzugsweise einem Hydroxy-,  
 $\omega$ -Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl- und/oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-Rest,  
5 und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem  
oder zwei gleichen oder verschiedenen  $C_{1-4}$ -Alkyl-Resten substituiert sein  
können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder  
10 jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br  
substituiert sein können und

worin  $R^1$ ,  $R^4$  und  $R^{10}$  eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt.

15 7. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, dass W und/oder Z unabhängig voneinander eine  
Einfachbindung,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  oder Cyclopropylen und

20 W zusätzlich auch  $-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-NR^4-$  oder  $-CH_2-CH_2-NR^4-$   
sowie

Z zusätzlich auch  $-O-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-NR^4-CH_2-$  oder  $-NR^4-CH_2-CH_2-$   
bedeuten können,

25 worin ein C-Atom mit  $R^{10}$ , vorzugsweise mit einem Hydroxy-,  
 $\omega$ -Hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -Alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl- und/oder  $C_{1-4}$ -Alkoxy-Rest,  
und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem  
oder zwei gleichen oder verschiedenen  $C_{1-4}$ -Alkyl-Resten substituiert sein  
30 können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder  
jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br  
substituiert sein können und

worin  $R^4$  und  $R^{10}$  eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

5 8. Alkin-Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass W und/oder Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder ausgewählt sind aus der Gruppe der Brücken  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-$ , Cyclopropylen,  $-CH_2-CH(R^{10})-$ ,  $-CH(R^{10})-CH_2-$  und

10

W zusätzlich auch  $-CH_2-O-$  oder  $-CH_2-NR^4-$  sowie

Z zusätzlich auch  $-O-CH_2-$  oder  $-NR^4-CH_2-$  bedeuten können,

15 worin  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung, vorzugsweise -H, Methyl, Ethyl oder Propyl, besitzt und

worin  $R^{10}$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung, vorzugsweise -OH, N-Pyrrolidiny, Amino-ethoxy,  $C_{1-4}$ -Alkyl-amino-ethoxy, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-ethoxy, besitzt und

20

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

25

9. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, 30 Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Dihydroindolon-yl, Chinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Tetrahydro-isochinolinyl, Benzoimidazolyl, Benzofuranyl oder Benzooxazolyl,

30

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder

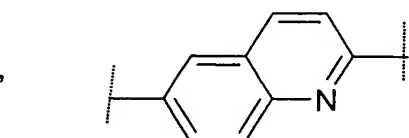
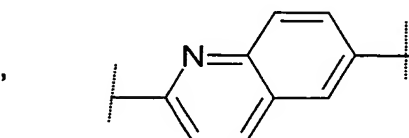
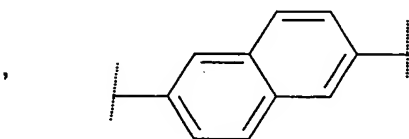
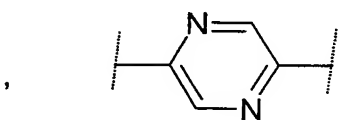
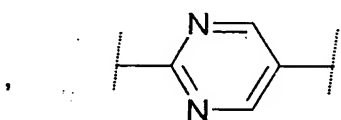
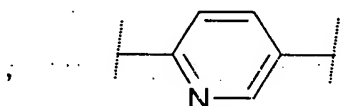
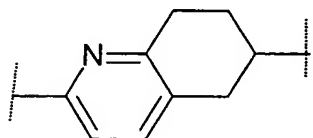
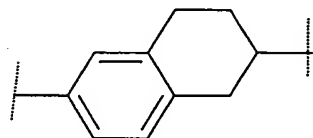
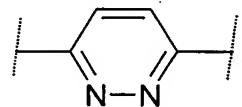
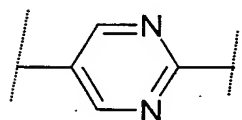
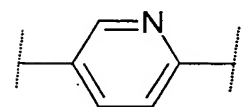
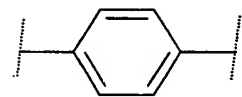
mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit  $R^{21}$  substituiert sein können,

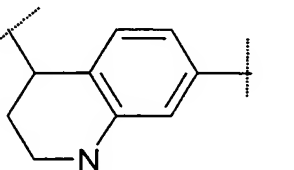
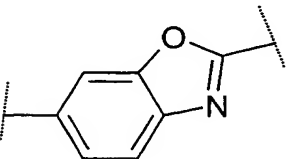
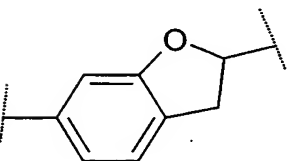
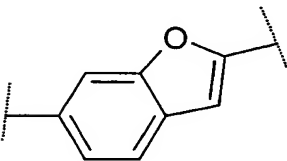
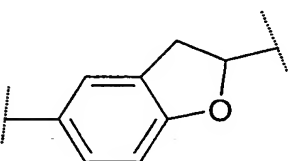
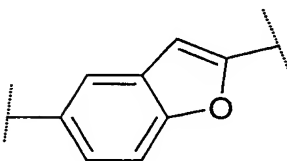
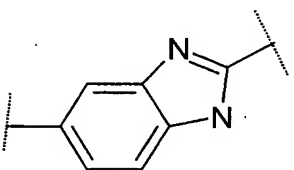
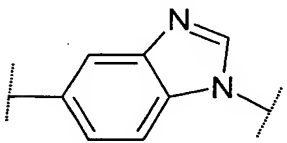
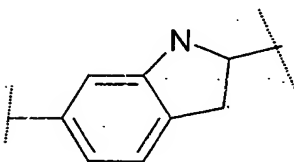
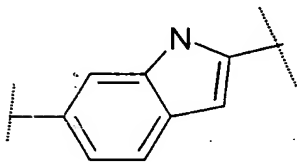
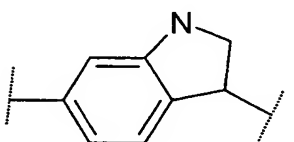
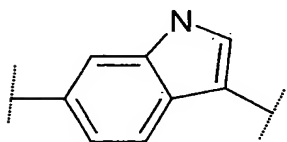
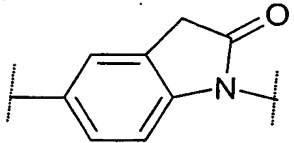
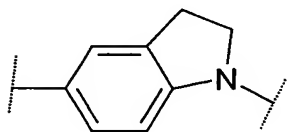
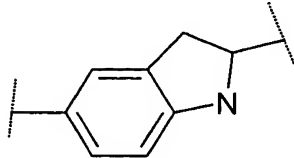
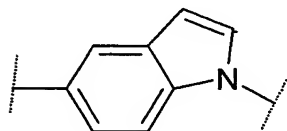
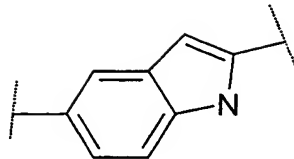
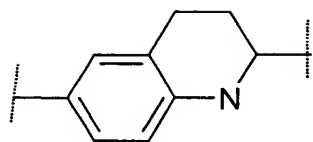
5 wobei  $R^1$  mit Y und/oder X mit Y wie in Anspruch 1 angegeben verbunden sein können, und

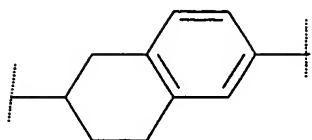
X,  $R^1$ ,  $R^{20}$  und  $R^{21}$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

10

10. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen







wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit  $R^{21}$  substituiert sein können, worin  $R^{20}$  und  $R^{21}$  wie in Anspruch 1 definiert sind.

11. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl,

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit  $R^{21}$  substituiert sein können, und

$R^{20}$  und  $R^{21}$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

12. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe B ausgewählt ist aus der ersten Gruppe Phenyl, Thiophenyl und Furanyl oder

ausgewählt ist aus der zweiten Gruppe  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkenyl,  $C_{1-6}$ -Alkinyl,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkenyl-,  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder

mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, und

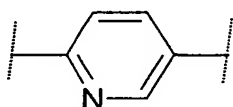
$R^{20}$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweist.

5

13. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

10 Y eine Bedeutung gemäß Anspruch 10 besitzt, vorzugsweise eine Phenylen-Gruppe bedeutet, und/oder

A eine Bedeutung gemäß Anspruch 11 besitzt, vorzugsweise



bedeutet, und/oder

15 B eine Bedeutung gemäß Anspruch 12 besitzt, vorzugsweise Phenyl bedeutet,

wobei A, B und/oder Y ein- oder zweifach, B auch dreifach, an ein oder mehreren C-Atomen mit  $R^{20}$ , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können, worin  $R^{20}$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.

20

14. Alkin-Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

25

A, B und Y unabhängig voneinander eine Bedeutung gemäß Anspruch 13 aufweisen und

$R^1$ ,  $R^2$  und X wie in Anspruch 2, 4 und/oder 6 definiert sind, und

30

W und Z unabhängig voneinander gemäß Anspruch 8 definiert sind.

- 5 15. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

10  $R^{20}$  F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy bedeutet, wobei mehrfach vorkommende Substituenten  $R^{20}$  gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können.

- 15 16. Alkin-Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe der Formeln

- (1) Diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amin
- (2) Diethyl-(2-{4-[5-(2-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amin
- (3) (2-{4-[5-(4-Ethoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin
- (4) (2-{4-[5-(3,4-Difluor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin
- (5) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin
- (6) Diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amin
- (7) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- (8) 5-(4-Fluor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- (9) 5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- (10) 2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-trifluormethoxy-

phenyl)-pyridin

(11) 2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin

(12) 2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-pyridin

(13) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin

17. Physiologisch verträgliche Salze der Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16.

18. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 17 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

19. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

20. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 als MCH-Rezeptor Antagonist.

21. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung

eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, einschließlich exogenem Obesitas, hyperinsulinärem Obesitas, hyperplasmischem Obesitas, hyperphysealem Adipositas, hypoplasmischem Obesitas, hypothyroidem Obesitas, hypothalamischem Obesitas, symptomatischem Obesitas, infantilem Obesitas, Oberkörperobesitas, alimentärem Obesitas, hypogonadalem Obesitas, zentralem Obesitas sowie Bulimie, Anorexie und Hyperphagia, geeignet ist.

10

22. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Fortpflanzungsstörungen, Gedächtnisstörungen, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.

15

23. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 17 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Herz-Kreislaufkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, und Gonitis geeignet ist.

20

25

30

24. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 18 bis 23, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 17 in einen oder

mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

25. Arzneimittel, enthaltend

5

einen ersten Wirkstoff, der aus den Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16 und/ oder den Salzen gemäß Anspruch 17 ausgewählt ist, sowie

10

einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes; Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,

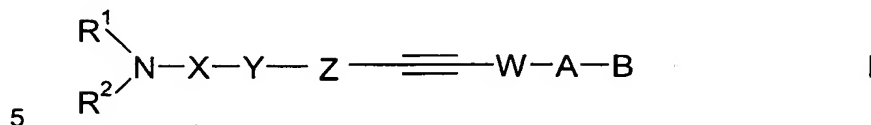
15

20

neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

## Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



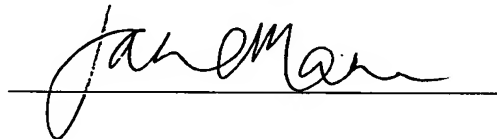
10 in der die Gruppen und Reste A, B, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Alkin. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Anorexie, Hyperphagia und Diabetes.

## DECLARATION

I, Jane Roberta Mann, B.A., a Translator, of Frank B. Dehn & Co., 59 St Aldates, Oxford OX1 1ST, England, do declare that I have a competent knowledge of the English and German languages and that the document that is annexed hereto is a true and accurate translation of the German text of the U.S. Provisional Application Serial No. 60/456,543 filed March 21, 2003.

I further declare that all statements made of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true.

I acknowledge that wilful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both [18 U.S.C. 1001] and may jeopardize the validity of the application or any patent issuing therefrom.

A handwritten signature in cursive script, appearing to read "Jane Mann", is written over a horizontal line.

Signed this 17th day of September, 2003

**New alkyne compounds with MCH antagonistic activity and  
medicaments comprising these compounds**

The present invention relates to new alkyne compounds, the physiologically acceptable salts thereof as well as their use as MCH antagonists and their use in preparing a pharmaceutical preparation which is suitable for the prevention and/or treatment of symptoms and/or diseases caused by MCH or causally connected with MCH in some other way. The invention further relates to such medicaments and a process for preparing them.

**Background to the Invention**

The intake of food and its conversion in the body is an essential part of life for all living creatures. Therefore, deviations in the intake and conversion of food generally lead to problems and also illness. The changes in the lifestyle and nutrition of humans, particularly in industrialised countries, have promoted obesity in recent decades. In affected people, obesity leads directly to restricted mobility and a reduction in the quality of life. There is the additional factor that obesity often leads to other diseases such as, for example, diabetes, dyslipidaemia, high blood pressure, arteriosclerosis and coronary heart disease. Moreover, high body weight alone puts an increased strain on the support and mobility apparatus, which can lead to chronic pain and diseases such as arthritis or osteoarthritis. Thus, obesity is a serious health problem for society.

The term obesity means an excess of adipose tissue. In this connection, obesity is fundamentally to be seen as the increased level of fatness which leads to a health risk. In the last analysis it is not precisely possible to draw a distinction between normal individuals and those suffering from obesity, but the health risk accompanying obesity is presumed to rise continuously as the

level of fatness increases. For simplicity's sake, in the present invention, individuals with a Body Mass Index (BMI), which is defined as the body weight measured in kilograms divided by the height (in metres) squared, above a value of 25 and more particularly above 30 are preferably regarded as suffering from obesity.

Apart from physical activity and a change in nutrition, there is currently no convincing treatment option for effectively reducing body weight. However, as obesity is a major risk factor in the development of serious and even life-threatening diseases, it is all the more important to have access to pharmaceutical active substances for the prevention and/or treatment of obesity. One approach which has been proposed very recently is the therapeutic use of MCH antagonists (cf. *inter alia* WO 01/21577, WO 01/82925).

Melanin-concentrating hormone (MCH) is a cyclic neuropeptide consisting of 19 amino acids. It is synthesised predominantly in the hypothalamus in mammals and from there travels to other parts of the brain by the projections of hypothalamic neurones. Its biological activity is mediated in humans through two different glycoprotein-coupled receptors (GPCRs) from the family of rhodopsin-related GPCRs, namely the MCH receptors 1 and 2 (MCH-1R, MCH-2R).

Investigations into the function of MCH in animal models have provided good indications for a role of the peptide in regulating the energy balance, i.e. changing metabolic activity and food intake [1,2]. For example, after intraventricular administration of MCH in rats, food intake was increased compared with control animals. Additionally, transgenic rats which produce more MCH than control animals, when given a high-fat diet, responded by gaining significantly more weight than animals without an experimentally altered MCH level. It was also found that there is a positive correlation between phases of increased desire for food and the quantity of MCH mRNA in the hypothalamus of rats. However, experiments with MCH knock-out mice are particularly important in showing the function of MCH. Loss of the

neuropeptide results in lean animals with a reduced fat mass, which take in significantly less food than control animals.

The anorectic effects of MCH are mediated in rodents through the  $G_{\alpha s}$ -coupled MCH-1R [3-6]. Unlike primates, ferrets and dogs, no second receptor has hitherto been found in rodents. After losing the MCH-1R, knock-out mice have a lower fat mass, an increased energy conversion and, when fed on a high fat diet, do not put on weight, compared with control animals. Another indication of the importance of the MCH-MCH-1R system in regulating the energy balance results from experiments with a receptor antagonist (SNAP-7941) [3]. In long term trials the animals treated with the antagonist lose significant amounts of weight.

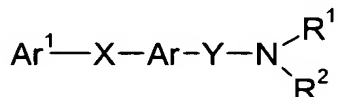
In addition to its anorectic effect, the MCH-1R antagonist SNAP-7941 also achieves additional anxiolytic and antidepressant effects in behavioural experiments on rats [3]. Thus, there are clear indications that the MCH-MCH-1R system is involved not only in regulating the energy balance but also in affectivity.

#### Literature:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.

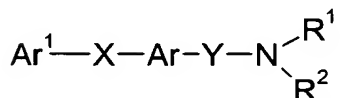
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: A novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

In the patent literature certain amine compounds are proposed as MCH antagonists. Thus, WO 01/21577 (Takeda) describes compounds of formula



wherein Ar<sup>1</sup> denotes a cyclic group, X denotes a spacer, Y denotes a bond or a spacer, Ar denotes an aromatic ring which may be fused with a non-aromatic ring, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently of one another denote H or a hydrocarbon group, while R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with the adjacent N atom may form an N-containing hetero ring and R<sup>2</sup> with Ar may also form a spirocyclic ring, R together with the adjacent N atom and Y may form an N-containing hetero ring, as MCH antagonists for the treatment of obesity.

Moreover WO 01/82925 (Takeda) also describes compounds of formula



wherein Ar<sup>1</sup> denotes a cyclic group, X and Y represent spacer groups, Ar denotes an optionally substituted fused polycyclic aromatic ring, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently of one another represent H or a hydrocarbon group, while R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together with the adjacent N atom may form an N-containing heterocyclic ring and R<sup>2</sup> together with the adjacent N atom and Y may form an N-containing hetero ring, as MCH antagonists for the treatment of obesity, *inter alia*.

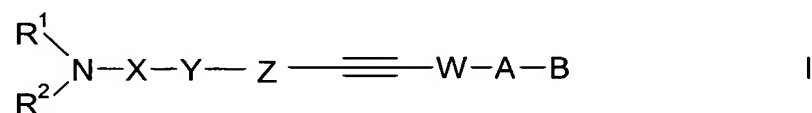
### **Aim of the invention**

The aim of the present invention is to discover new alkyne compounds, particularly those which have an activity as MCH antagonists. The present invention further sets out to provide new pharmaceutical compositions which are suitable for the prevention and/or treatment of symptoms and/or diseases caused by MCH or otherwise causally connected to MCH. In particular, the

aim of this invention is to provide pharmaceutical compositions for the treatment of metabolic disorders such as obesity and/or diabetes as well as diseases and/or disorders which are associated with obesity and diabetes. Other objectives of the present invention are concerned with demonstrating advantageous uses of the compounds according to the invention. The invention also sets out to provide a process for preparing the alkyne compounds according to the invention. Other aims of the present invention will be immediately apparent to the skilled man from the foregoing remarks and those that follow.

### Subject matter of the invention

A first object of the present invention comprises alkyne compounds of general formula I



wherein

$\text{R}^1, \text{R}^2$  independently of one another denote H, a  $\text{C}_{1-8}$ -alkyl or  $\text{C}_{3-7}$ -cycloalkyl group optionally substituted by the group  $\text{R}^{11}$  or a phenyl group optionally mono- or polysubstituted by the group  $\text{R}^{12}$  and/or monosubstituted by nitro, or

$\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  form a  $\text{C}_{2-8}$ -alkylene bridge wherein

- one or two  $-\text{CH}_2-$  groups may be replaced independently of one another by  $-\text{CH}=\text{N}-$  or  $-\text{CH}=\text{CH}-$  and/or
- one or two  $-\text{CH}_2-$  groups may be replaced independently of one another by  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$  or  $-\text{NR}^{13}-$  in such a way that heteroatoms are not directly connected to one another,

while in the above-defined alkylene bridge one or more H atoms may be replaced by  $\text{R}^{14}$ , and

while the above-defined alkylene bridge may be substituted by one or two identical or different carbo- or heterocyclic groups Cy in such a way that the bond between the alkylene bridge and the group Cy is formed

- via a single or double bond,
- via a common C atom forming a spirocyclic ring system,
- via two common, adjacent C and/or N atoms forming a fused bicyclic ring system or
- via three or more C and/or N atoms forming a bridged ring system,

X denotes a single bond or a C<sub>1-6</sub>-alkylene bridge wherein

- a -CH<sub>2</sub>- group may be replaced by -CH=CH- or -C≡C- and/or
- one or two -CH<sub>2</sub>- groups may be replaced independently of one another by -O-, -S-, -(SO)-, -(SO<sub>2</sub>)-, -CO- or -NR<sup>4</sup>- in such a way that in each case two O, S or N atoms or an O and an S atom are not directly connected to one another,

while the bridge X may be attached to R<sup>1</sup> including the N atom attached to R<sup>1</sup> and X forming a heterocyclic group, and

two C atoms or one C and one N atom of the alkylene bridge may be joined together by an additional C<sub>1-4</sub>-alkylene bridge, and

a C atom may be substituted by R<sup>10</sup> and/or one or two C atoms in each case may be substituted with one or two identical or different C<sub>1-6</sub>-alkyl groups, and

W, Z independently of one another denote a single bond or a C<sub>1-4</sub>-alkylene bridge,

while in the group W and/or Z a -CH<sub>2</sub>- group not adjacent to the -C≡C- group may be replaced by -O- or -NR<sup>5</sup>-, and

two adjacent C atoms or a C atom and an adjacent N atom may be joined together with an additional C<sub>1-4</sub>-alkylene bridge, and

in the alkylene bridge and/or in the additional alkylene bridge a C atom may be substituted by R<sup>10</sup> and/or one or two C atoms independently of one another may be substituted by one or two identical or different C<sub>1-6</sub>-alkyl groups, and

Y denotes one of the meanings given for Cy,

while R<sup>1</sup> may be attached to Y including the group X and the N atom attached to R<sup>1</sup> and X, forming a heterocyclic group fused to Y, and/or

X may be attached to Y forming a carbo- or heterocyclic group fused to Y, and

A denotes one of the meanings given for Cy and

B denotes one of the meanings given for Cy or

denotes C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkenyl, C<sub>1-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkenyl or C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkynyl, wherein one or more C atoms may be mono- or polysubstituted by fluorine, and cyclic groups may be mono- or polysubstituted by R<sup>20</sup>, and

Cy denotes a carbo- or heterocyclic group selected from one of the following meanings

- a saturated 3- to 7-membered carbocyclic group,

- a unsaturated 4- to 7-membered carbocyclic group,
- a phenyl group,
- a saturated 4- to 7-membered or unsaturated 5- to 7-membered heterocyclic group with an N, O or S atom as heteroatom,
- a saturated or unsaturated 5- to 7-membered heterocyclic group with two or more N atoms or with one or two N atoms and an O or S atom as heteroatoms,
- an aromatic heterocyclic 5- or 6-membered group with one or more identical or different heteroatoms selected from N, O and/or S,

while the abovementioned 4-, 5-, 6- or 7-membered groups may be attached via two common, adjacent C atoms fused to a phenyl or pyridine ring, and

in the abovementioned 5-, 6- or 7-membered groups one or two non-adjacent -CH<sub>2</sub>- groups may be replaced independently of one another by a -CO-, -C(=CH<sub>2</sub>)-, -(SO)- or -(SO<sub>2</sub>)- group, and

the abovementioned saturated 6- or 7-membered groups may also be present as bridged ring systems with an imino, (C<sub>1-4</sub>-alkyl)-imino, methylene, C<sub>1-4</sub>-alkyl-methylene or di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-methylene bridge, and

the abovementioned cyclic groups may be mono- or polysubstituted at one or more C atoms with R<sup>20</sup>, in the case of a phenyl group they may also additionally be monosubstituted with nitro, and/or one or more NH groups may be substituted with R<sup>21</sup>,

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> independently of one another have one of the meanings given for R<sup>17</sup>,

- $R^{10}$  denotes hydroxy,  $\omega$ -hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -alkoxy,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl, amino,  $C_{1-4}$ -alkyl-amino, di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino, cyclo- $C_{3-6}$ -alkyleneimino, amino- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -alkyl-amino- $C_{1-3}$ -alkyl, di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{1-3}$ -alkyl, cyclo- $C_{3-6}$ -alkyleneimino- $C_{1-3}$ -alkyl, amino- $C_{2-3}$ -alkoxy,  $C_{1-4}$ -alkyl-amino- $C_{2-3}$ -alkoxy, di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{2-3}$ -alkoxy or cyclo- $C_{3-6}$ -alkyleneimino- $C_{2-3}$ -alkoxy,
- $R^{11}$  denotes  $C_{2-6}$ -alkenyl,  $C_{2-6}$ -alkynyl,  $R^{15}$ -O,  $R^{15}$ -O-CO,  $R^{15}$ -CO-O,  $R^{16}R^{17}N$ ,  $R^{18}R^{19}N$ -CO or Cy,
- $R^{12}$  has one of the meanings given for  $R^{20}$ ,
- $R^{13}$  has one of the meanings given for  $R^{17}$ ,
- $R^{14}$  denotes halogen,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $R^{15}$ -O,  $R^{15}$ -O-CO,  $R^{15}$ -CO,  $R^{15}$ -CO-O,  $R^{16}R^{17}N$ ,  $R^{18}R^{19}N$ -CO,  $R^{15}$ -O- $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{15}$ -O-CO- $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{15}$ -CO- $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{15}$ -CO-O- $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{16}R^{17}N$ - $C_{1-3}$ -alkyl,  $R^{18}R^{19}N$ -CO- $C_{1-3}$ -alkyl or Cy- $C_{1-3}$ -alkyl,
- $R^{15}$  denotes H,  $C_{1-4}$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl, phenyl or phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl,
- $R^{16}$  denotes H,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{4-7}$ -cycloalkenyl,  $C_{4-7}$ -cycloalkenyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $\omega$ -hydroxy- $C_{2-3}$ -alkyl,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -alkoxy)- $C_{2-3}$ -alkyl, amino- $C_{2-6}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -alkyl-amino- $C_{2-6}$ -alkyl, di-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{2-6}$ -alkyl or cyclo- $C_{3-6}$ -alkyleneimino- $C_{2-6}$ -alkyl,
- $R^{17}$  has one of the meanings given for  $R^{16}$  or denotes phenyl, phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -alkylcarbonyl, hydroxycarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{1-4}$ -alkylcarbonylamino- $C_{2-3}$ -alkyl, N-( $C_{1-4}$ -alkylcarbonyl)-N-( $C_{1-4}$ -alkyl)-amino- $C_{2-3}$ -alkyl,

C<sub>1-4</sub>-alkylsulphonyl, C<sub>1-4</sub>-alkylsulphonylamino-C<sub>2-3</sub>-alkyl or  
N-(C<sub>1-4</sub>-alkylsulphonyl)-N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl

- R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> independently of one another denotes H or C<sub>1-6</sub>-alkyl,
- R<sup>20</sup> denotes halogen, hydroxy, cyano, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, R<sup>22</sup>-C<sub>1-3</sub>-alkyl or has one of the meanings given for R<sup>22</sup>,
- R<sup>21</sup> denotes C<sub>1-4</sub>-alkyl, ω-hydroxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-C<sub>1-4</sub>-alkyl-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, ω-cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkyleneimino-C<sub>2-6</sub>-alkyl, phenyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkyl-carbonyl, carboxy, C<sub>1-4</sub>-alkoxy-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-alkylsulphonyl, phenylcarbonyl or phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl,
- R<sup>22</sup> denotes phenyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-alkoxy, C<sub>1-4</sub>-alkylthio, carboxy, C<sub>1-4</sub>-alkylcarbonyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-alkylaminocarbonyl, di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkyleneimino-carbonyl, C<sub>1-4</sub>-alkyl-sulphonyl, C<sub>1-4</sub>-alkyl-sulphinyl, C<sub>1-4</sub>-alkyl-sulphonylamino, amino, C<sub>1-4</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino, cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkyleneimino, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino, N-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino, acetylamino, propionylamino, phenylcarbonyl, phenylcarbonylamino, phenylcarbonylmethyl-amino, hydroxyalkylaminocarbonyl, (4-morpholinyl)carbonyl, (1-pyrrolidinyl)carbonyl, (1-piperidinyl)carbonyl, (hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl, methylenedioxy, aminocarbonylamino or alkylaminocarbonylamino,

while in the abovementioned groups and residues, particularly in A, B, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup> to R<sup>5</sup> and R<sup>10</sup> to R<sup>22</sup>, in each case one or more C atoms may additionally be mono- or polysubstituted with F and/or in each case one or two C atoms may additionally be monosubstituted independently of one another with Cl or Br and/or in each case one or more phenyl rings may additionally

be substituted independently of one another may each have one, two or three substituents selected from among F, Cl, Br, I, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, hydroxy, amino, C<sub>1-4</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino, acetylamino, aminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-alkylaminocarbonyl, di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-aminocarbonyl, CN, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl and di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl and/or may be monosubstituted by nitro, and

the H atom of any carboxy group present or an H atom bonded to an N atom may be replaced in each case by a group which can be cleaved in vivo,

the tautomers, the diastereomers, the enantiomers, the mixtures thereof and the salts thereof.

The invention also relates to the compounds in the form of the individual optical isomers, mixtures of the individual enantiomers or racemates, in the form of the tautomers and in the form of the free bases or the corresponding acid addition salts with pharmacologically safe acids. The subject of the invention also includes the compounds according to the invention, including their salts, wherein one or more hydrogen atoms are replaced by deuterium.

This invention also includes the physiologically acceptable salts of the alkyne compounds according to the invention as described above and hereinafter.

Also covered by this invention are pharmaceutical compositions containing at least one alkyne compound according to the invention and/ or a salt according to the invention optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.

The present invention also relates to the use of at least one alkyne compound according to the invention and/ or a salt according to the invention for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the prevention and/or treatment of symptoms and/or diseases which are caused by MCH or are otherwise causally connected with MCH.

The present invention also relates to the use of at least one alkyne compound according to the invention and/ or a salt according to the invention as an MCH antagonist, particularly as an MCH-1R antagonist.

The present invention also relates to the use of at least one alkyne compound according to the invention and/ or a salt according to the invention for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the prevention and/or treatment of metabolic disorders and/or eating disorders, particularly obesity, including exogenic obesity, hyperinsulinary obesity, hyperplasmic obesity, hyperphyseal adiposity, hypoplasmic obesity, hypothyroid obesity, hypothalamic obesity, symptomatic obesity, infantile obesity, upper body obesity, alimentary obesity, hypogonadal obesity, central obesity and also bulimia, anorexia and hyperphagia.

The present invention also relates to the use of at least one alkyne compound according to the invention and/ or a salt according to the invention for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the prevention and/or treatment of hyperlipidaemia, cellulitis, fat accumulation, malignant mastocytosis, systemic mastocytosis, emotional disorders, affective disorders, depression, anxiety, reproductive disorders, memory disorders, forms of dementia and hormonal disorders.

The present invention also relates to the use of at least one alkyne compound according to the invention and/ or a salt according to the invention for preparing a pharmaceutical composition which is suitable for the prevention and/or treatment of diseases and/or disorders associated with obesity, particularly diabetes, especially type II diabetes, complications of diabetes including diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, insulin resistance, pathological glucose tolerance, cardiovascular diseases, particularly arteriosclerosis and high blood pressure and gonitis.

Furthermore the invention relates to processes for preparing a pharmaceutical composition according to the invention, characterised in that at least one

alkyne compound according to the invention and/ or a salt according to the invention is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.

The invention also relates to a pharmaceutical composition, containing a first active substance which is selected from the alkyne compounds according to the invention and/or the corresponding salts as well as a second active substance which is selected from the group consisting of active substances for the treatment of diabetes, active substances for the treatment of diabetic complications, active substances for the treatment of obesity, preferably other than MCH antagonists, active substances for the treatment of high blood pressure, active substances for the treatment of hyperlipidaemia, including arteriosclerosis, active substances for the treatment of arthritis, active substances for the treatment of anxiety states and active substances for the treatment of depression, optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.

#### **More detailed description of the invention**

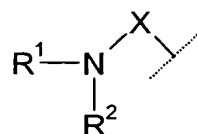
Unless otherwise specified the groups, residues and substituents, particularly A, B, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup> to R<sup>5</sup> and R<sup>10</sup> to R<sup>22</sup>, have the meanings given hereinbefore.

Preferably the groups R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> independently of one another represent H, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, ω-hydroxy-C<sub>2-3</sub>-alkyl, ω-(C<sub>1-4</sub>-alkoxy)-C<sub>2-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxy-carbonyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, carboxyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkyl-amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, cyclo-C<sub>3-6</sub>-alkyleneimino-C<sub>2-4</sub>-alkyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, piperidinyl, piperidinyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, phenyl, phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, pyridyl or pyridyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, while in the abovementioned groups and residues one or more C atoms may be mono- or polysubstituted by F and/or one or two C atoms independently of one another may be monosubstituted by Cl or Br, and the phenyl group may be mono- or polysubstituted by the above-defined group R<sup>12</sup> and/or may be monosubstituted by nitro.

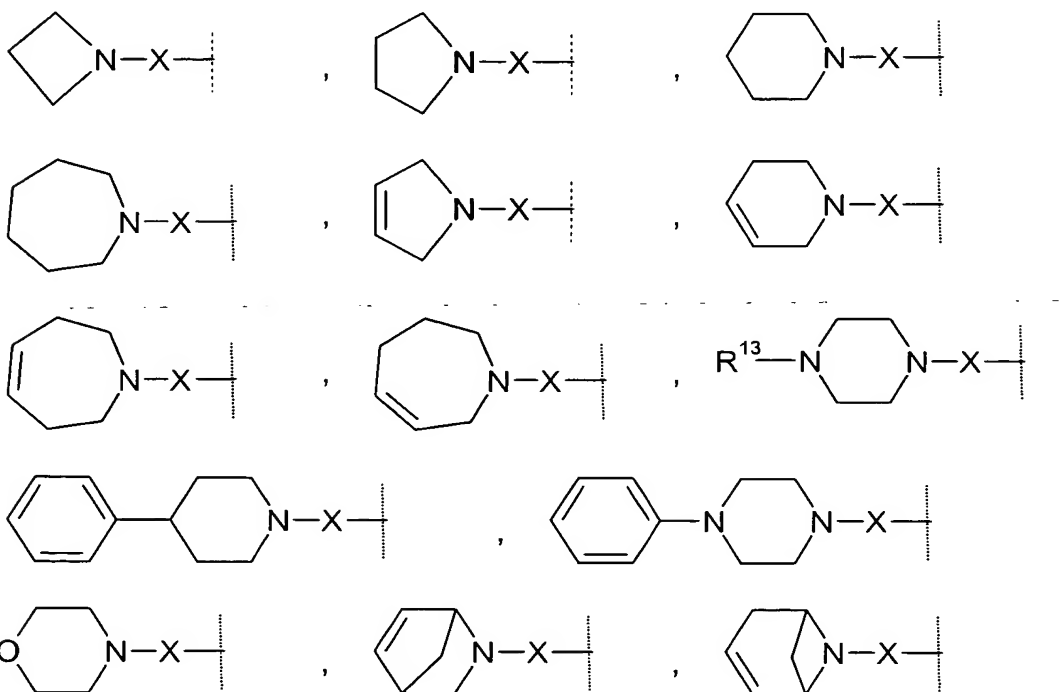
Particularly preferably at least one of the groups  $R^1$ ,  $R^2$  and most preferably both groups have a meaning other than H.

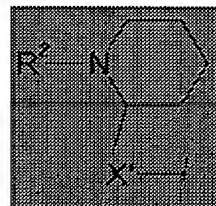
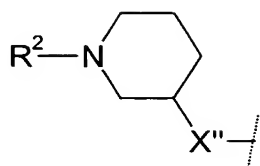
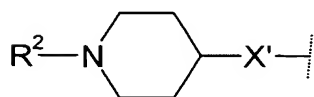
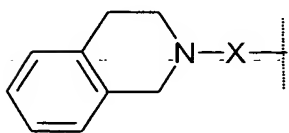
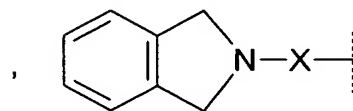
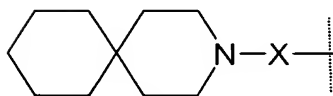
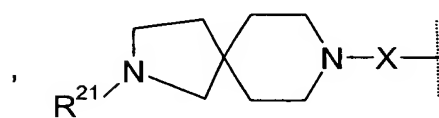
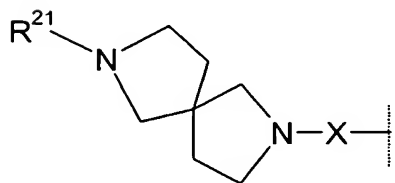
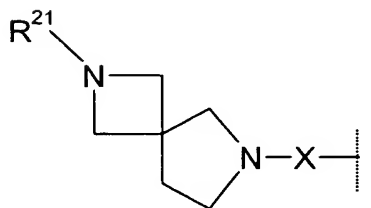
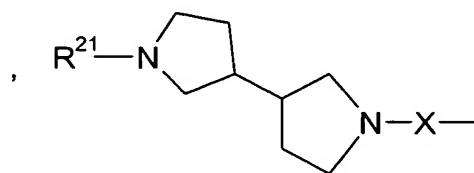
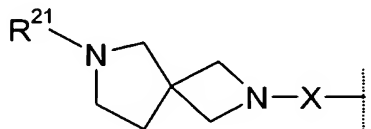
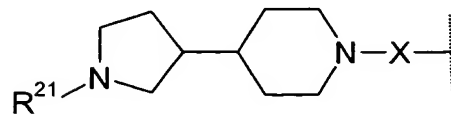
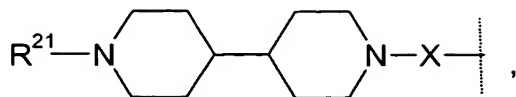
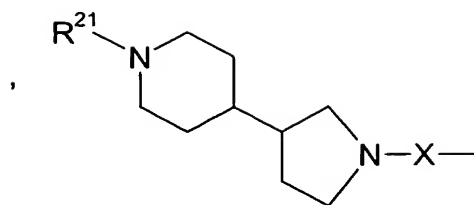
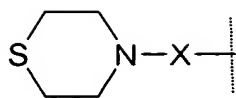
Also preferably,  $R^1$  and  $R^2$  form an alkylene bridge such that  $R^1R^2N$ - denotes a group selected from azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepan, 2,5-dihydro-1H-pyrrole, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridine, 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepine, 2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepine, piperazine, wherein the free imine function is substituted by  $R^{13}$ , or morpholine and thiomorpholine, while according to the general definition of  $R^1$  and  $R^2$  one or more H atoms may be replaced by  $R^{14}$ , and/ or the abovementioned groups may be substituted by one or two identical or different carbo- or heterocyclic groups Cy in a manner specified according to the general definition of  $R^1$  and  $R^2$ .

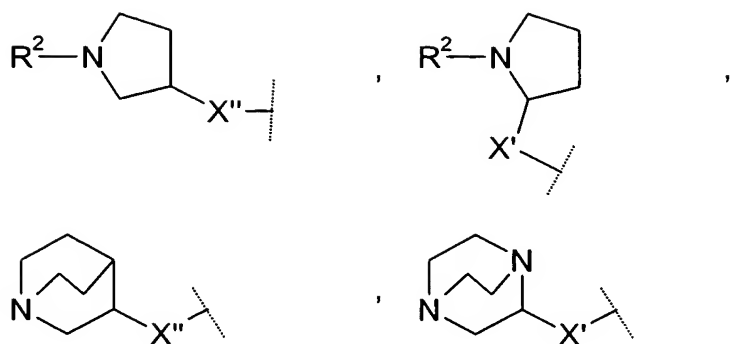
Particularly preferably the group



is defined according to one of the following partial formulae







wherein one or more H atoms of the heterocycle formed by the group  $R^1R^2N$ - may be replaced by  $R^{14}$  and the ring attached to the heterocycle formed by the group  $R^1R^2N$ - may be mono- or polysubstituted by  $R^{20}$  at one or more C atoms, or in the case of a phenyl ring may also additionally be monosubstituted by nitro and

$X'$ ,  $X''$  independently of one another denote a single bond or  $C_{1-3}$ -alkylene and

in the event that the group Y is linked with  $X'$  or  $X''$  via a C atom, also denote  $-C_{1-3}$ -alkylene-O-,  $-C_{1-3}$ -alkylene-NH- or  $-C_{1-3}$ -alkylene-N( $C_{1-3}$ -alkyl)-, and

$X''$  additionally also denotes  $-O-C_{1-3}$ -alkylene,  $-NH-C_{1-3}$ -alkylene or  $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- $C_{1-3}$ -alkylene and

in the event that the group Y is linked to  $X''$  via a C atom, also denotes  $-NH$ -,  $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- or  $-O$ -,

while in meanings given for  $X'$ ,  $X''$  hereinbefore in each case a C atom may be substituted by  $R^{10}$ , preferably by a hydroxy,  $\omega$ -hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl and/or  $C_{1-4}$ -alkoxy group, and/or one or two C atoms independently of one another in may each be substituted by one or two identical or different  $C_{1-4}$ -

alkyl groups, and

in X', X'' independently of one another in each case one or more C atoms may be mono- or polysubstituted by F and/or in each case one or two C atoms independently of one another may be monosubstituted by Cl or Br and

wherein  $R^2$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$  and X are defined as specified above and hereinafter.

If in the group X a  $-CH_2-$  group of the alkylene bridge is replaced according to the invention, this  $-CH_2-$  group is preferably not directly attached to a heteroatom, a double or triple bond.

Preferably the alkylene bridge X, X' or X'' has no or at most one imino group. The position of the imino group within the alkylene bridge X, X' or X'' is preferably selected so that no aminal function is formed together with the amino group  $NR^1R^2$  or another adjacent amino group or two N atoms are not adjacent to each other.

Preferably denotes X a single bond or  $C_{1-4}$ -alkylene and

in the event that the group Y is linked to X via a C atom, it also denotes  $-CH_2-CH=CH-$ ,  $-CH_2-C\equiv C-$ ,  $C_{2-4}$ -alkylenoxy,  $C_{2-4}$ -alkylene- $NR^4$ ,  $C_{2-4}$ -alkylene- $NR^4$ - $C_{2-4}$ -alkylene-O-, 1,2- or 1,3-pyrrolidinylene or 1,2-, 1,3- or 1,4-piperidinylene, while the pyrrolidinylene and piperidinylene groups are bound to Y via the imino group,

while the bridge X may be attached to  $R^1$  including the N atom attached to  $R^1$  and X, forming a heterocyclic group, and

in X a C atom may be substituted by  $R^{10}$  and/or one or two C atoms in each case may be substituted by one or two identical or different  $C_{1-6}$ -alkyl groups

and

in the abovementioned groups and residues one or more C atoms may be mono- or polysubstituted by F and/or one or two C atoms independently of one another may be monosubstituted by Cl or Br and

$R^1$ ,  $R^4$  and  $R^{10}$  are as hereinbefore defined.

Particularly preferably X denotes  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$  or  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  and in the event that the group Y is bonded to X via a C atom, it also denotes  $-CH_2-C\equiv C-$ ,  $-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-CH_2-NR^4-$  or 1,3-pyrrolidinylene, while the pyrrolidinylene group is linked to Y via the imino group, and

the bridge X may be attached to  $R^1$  including the N atom attached to  $R^1$  and X, forming a heterocyclic group, and

while in X a C atom may be substituted by  $R^{10}$ , preferably a hydroxy,  $\omega$ -hydroxy- $C_{1-3}$ -alkyl,  $\omega$ -( $C_{1-4}$ -alkoxy)- $C_{1-3}$ -alkyl and/or  $C_{1-4}$ -alkoxy group, and/or one or two C atoms independently of one another may each be substituted by one or two identical or different  $C_{1-4}$ -alkyl groups, and

in each case one or more C atoms may be mono- or polysubstituted by F and/or in each case one or two C atoms independently of one another may be monosubstituted by Cl or Br.

If in the group X, X' or X'' one or more C atoms is or are substituted by a hydroxy and/or  $C_{1-4}$ -alkoxy group, the substituted C atom is preferably not directly adjacent to another heteroatom.

According to a first preferred embodiment according to the invention Z denotes a single bond.

In a second preferred embodiment according to the invention Z is an alkylene bridge, which may be substituted and/ or wherein a -CH<sub>2</sub>- group may be replaced as specified.

Preferably W and/or Z independently of one another represent a single bond, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- or cyclopropylene.

W may preferably additionally also represent -CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup> or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>-.

In addition to the definitions given above Z may also preferably represent -O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>- or -NR<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

In the abovementioned definitions of the groups W and Z a C atom may be substituted by R<sup>10</sup>, preferably by a hydroxy, ω-hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, ω-(C<sub>1-4</sub>-alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl and/or C<sub>1-4</sub>-alkoxy group, and/or one or two C atoms may each independently of one another be substituted by one or two identical or different C<sub>1-4</sub>-alkyl groups. Moreover in each case one or more C atoms in the groups W and Z may be mono- or polysubstituted by F and/or in each case one or two C atoms may each independently of one another be monosubstituted by Cl or Br.

Particularly preferred definitions of the groups W and/or Z are independently of one another a single bond or a bridge selected from among -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, cyclopropylene, -CH<sub>2</sub>-CH(R<sup>10</sup>)- and -CH(R<sup>10</sup>)-CH<sub>2</sub>-. Additional particularly preferred definitions of the group W are also -CH<sub>2</sub>-O- or -CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>- and other particularly preferred definitions of the group Z are -O-CH<sub>2</sub>- or -NR<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>-.

In the definitions of the groups W and/or Z, R<sup>4</sup> has the meanings given above, preferably -H, methyl, ethyl, propyl or iso-propyl.

In the definitions of the groups W and/or Z, R<sup>10</sup> has the meanings given

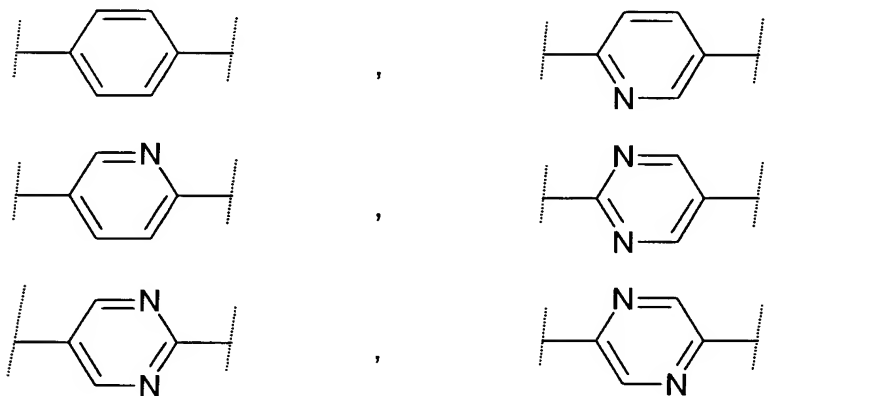
above, preferably -OH, N-pyrrolidinyl, amino-ethoxy, C<sub>1-4</sub>-alkyl-amino-ethoxy or di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-ethoxy.

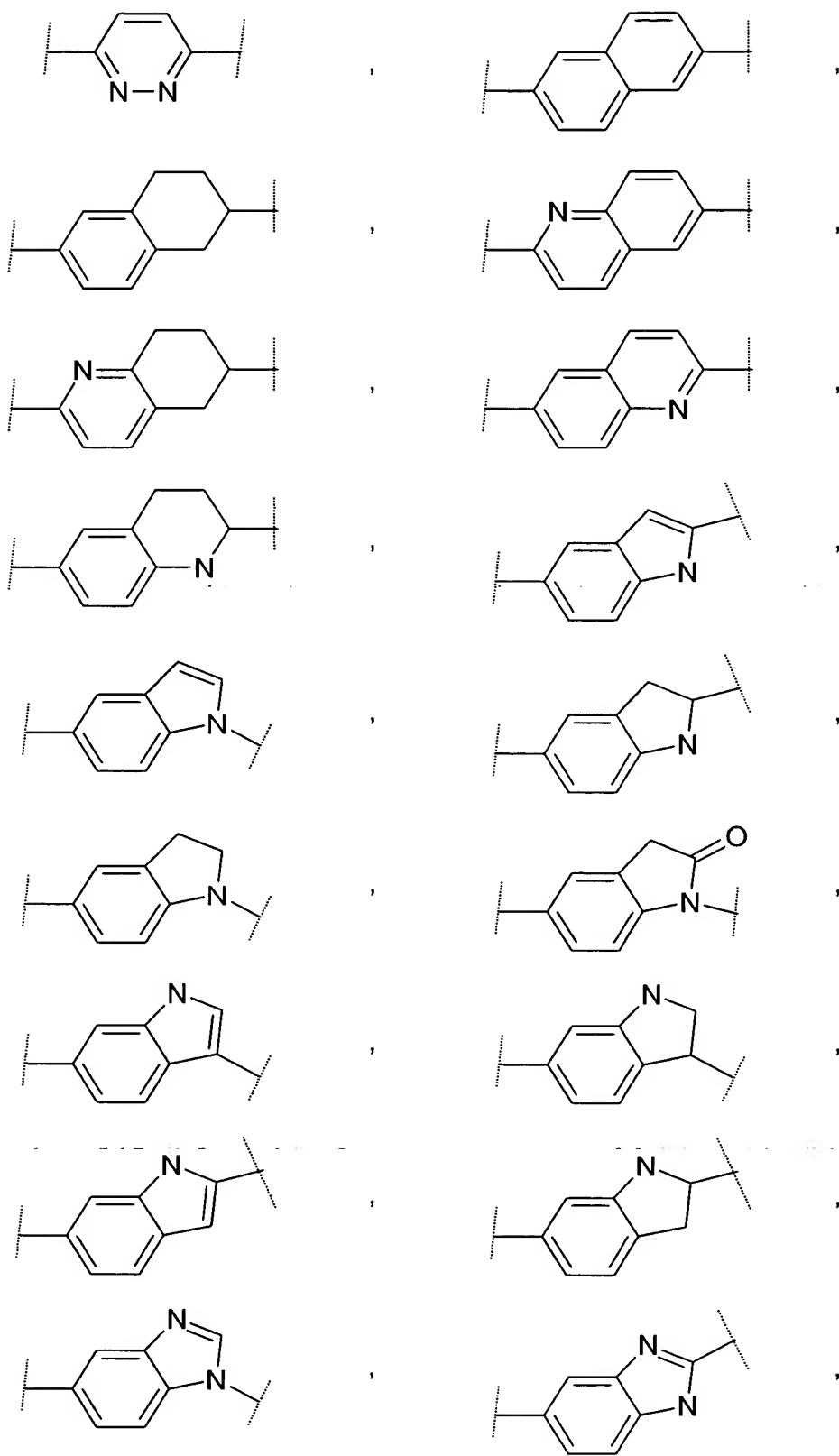
In the abovementioned definitions of the groups W and/or Z in each case one or more C atoms may be mono- or polysubstituted by F and/or in each case one or two C atoms independently of one another may be monosubstituted by Cl or Br.

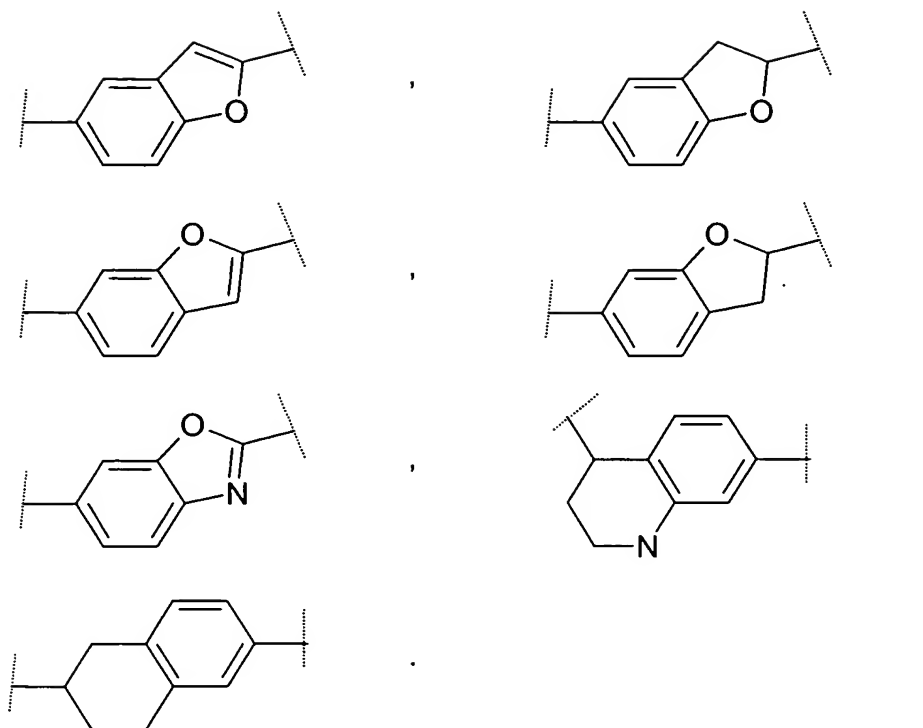
If in the group W and/or Z one or two C atoms are substituted by a hydroxy and/or C<sub>1-3</sub>-alkoxy group, the substituted C atom is preferably not immediately adjacent to another heteroatom.

The group Y preferably has a meaning which is selected from the group of the bivalent cyclic groups phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, dihydroindolyl, dihydroindolon-yl, quinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydro-isoquinolinyl, benzoimidazolyl, benzofuranyl or benzooxazolyl, while the abovementioned cyclic groups may be mono- or polysubstituted at one or more C atoms by R<sup>20</sup>, or in the case of a phenyl group may also additionally be monosubstituted by nitro, and/or substituted by R<sup>21</sup> at one or more N atoms. R<sup>1</sup> may be attached to Y and/or X may be attached to Y as hereinbefore defined.

Particularly preferably, a definition of the group Y is selected from among the bivalent cyclic groups

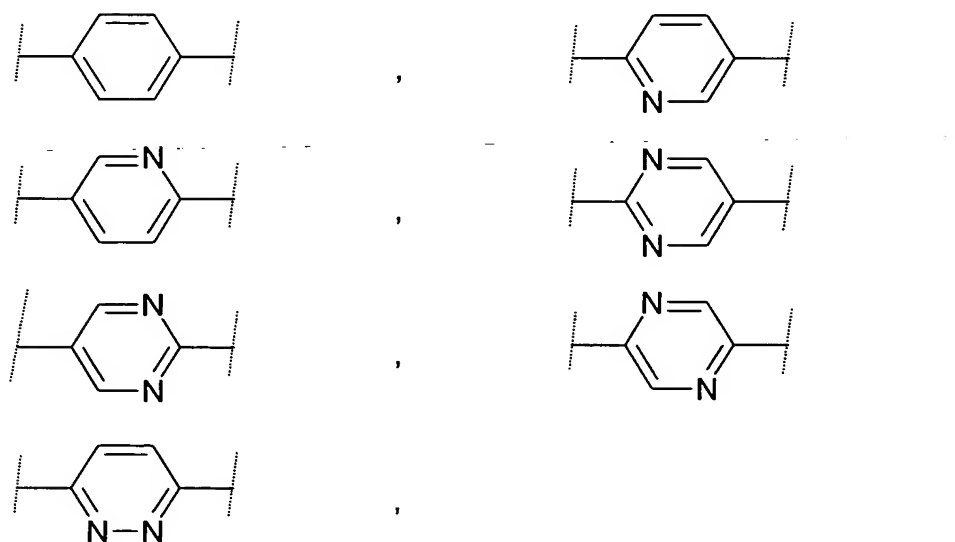






The abovementioned cyclic groups may be mono- or polysubstituted at one or more C atoms by  $R^{20}$ , in the case of a phenyl group it may also additionally be monosubstituted by nitro, and/or one or more NH groups may be substituted by  $R^{21}$ .

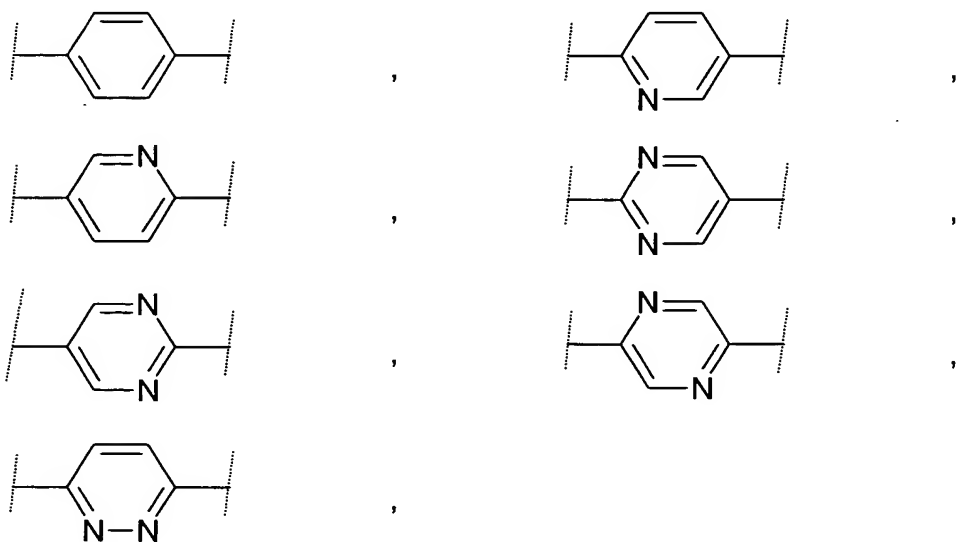
Most particularly preferably, Y is one of the groups listed as follows



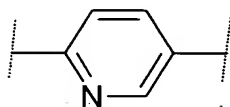
particularly a 1,4-phenylene group, while the groups listed may be substituted as mentioned hereinbefore.

Preferably the group A is selected from among the bivalent cyclic groups phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or pyridazinyl, which may be mono- or polysubstituted at one or more C atoms by  $R^{20}$ , and in the case of a phenyl ring may also additionally be monosubstituted by nitro, and/or one or more NH groups may be substituted by  $R^{21}$ .

Most particularly preferably, A is one of the groups listed below



particularly a



group, while the groups listed may be

substituted as specified hereinbefore.

Preferably the groups A and/or Y, particularly the group A, are unsubstituted.

According to a first embodiment the meaning of the group B is preferably selected from among the unsaturated carbo- and heterocycles phenyl, thiophenyl and furanyl.

According to a second embodiment the meaning of the group B is preferably selected from C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-alkenyl, C<sub>1-6</sub>-alkynyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkenyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkynyl, while one or more C atoms in the groups listed for B above may be mono- or polysubstituted by fluorine.

In the cyclic groups according to the abovementioned first and second embodiments one or more C atoms may be substituted by R<sup>20</sup>, or in the case of a phenyl group may also additionally be monosubstituted by nitro.

Particularly preferred according to this embodiment are the groups C<sub>3-6</sub>-alkyl, C<sub>3-6</sub>-alkenyl, C<sub>3-6</sub>-alkynyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl, cyclopentyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, cyclopentenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, cyclohexyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, cyclohexenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, cycloheptyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, cycloheptenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl, while one or more C atoms in the groups listed for B above may be mono- or polysubstituted by fluorine.

R<sup>4</sup> and/or R<sup>5</sup> have one of the meanings given for R<sup>17</sup>, preferably for R<sup>16</sup>.

If R<sup>11</sup> is a C<sub>2-6</sub>-alkenyl or C<sub>2-6</sub>-alkynyl group, the definitions -CH=CH<sub>2</sub> and -C≡CH are preferred.

Preferred definitions of the group R<sup>20</sup> are halogen, hydroxy, cyano, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl and C<sub>1-4</sub>-alkoxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl. Particularly preferably R<sup>20</sup> denotes F, Cl, Br, I, OH, cyano, methyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, ethoxy, n-propoxy or iso-propoxy.

Cy preferably denotes a C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, particularly a C<sub>5-7</sub>-cycloalkyl group, a C<sub>5-7</sub>-cycloalkenyl group, aryl or heteroaryl, while aryl or heteroaryl preferably denotes a monocyclic or fused bicyclic ring system, and the abovementioned cyclic groups may be mono- or polysubstituted at one or more C atoms by

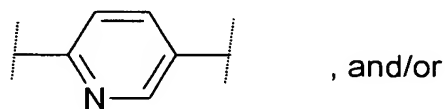
$R^{20}$ , or in the case of a phenyl group may also additionally be monosubstituted by nitro, and/or one or more NH groups may be substituted by  $R^{21}$ .

Preferred compounds according to the invention are those wherein one or more of the groups, residues, substituents and/or indices have one of the meanings mentioned above as being preferred.

Particularly preferred compounds according to the invention are those wherein

Y has one of the meanings given as preferred hereinbefore, most preferably a phenylene group, and/or

A has one of the meanings given as preferred hereinbefore, most preferably

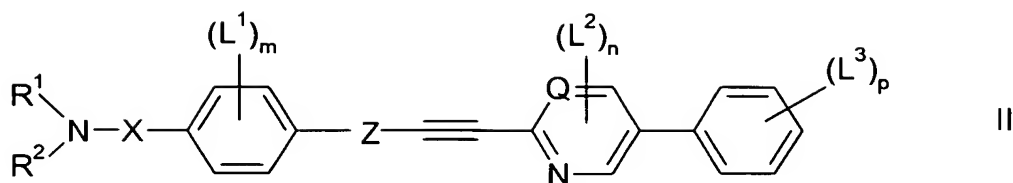


B has one of the meanings given as preferred hereinbefore, most preferably phenyl,

while A, B and/or Y may be mono- or disubstituted, B may also be trisubstituted, at one or more C atoms with  $R^{20}$ , or in the case of a phenyl ring may also additionally be monosubstituted by nitro.

Most particularly preferred compounds according to the invention are those wherein A, B, X, Y, Z,  $R^1$ ,  $R^2$  and W independently of one another have the preferred definitions mentioned above.

Particularly preferred compounds according to the invention are therefore described by general formula II



wherein

$R^1$ ,  $R^2$ , X and Z are as hereinbefore defined and

Q denotes -CH or N and

$L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  have one of the meanings given for  $R^{20}$  and

m, n, p independently of one another represent the values 0, 1 or 2, and p may also represent the value 3.

Preferably the abovementioned groups have the following definitions:

X denotes -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C≡C-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>4</sup>- or 1,3-pyrrolidinylene, while the pyrrolidinylene group is linked to Y via the imino group,

while the bridge X may be attached to  $R^1$  including the N atom attached to  $R^1$  and X, forming a heterocyclic group, and

Z denotes a single bond or a bridge selected from among -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, cyclopropylene, -CH<sub>2</sub>-CH(R<sup>10</sup>)- and -CH(R<sup>10</sup>)-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>- or -NR<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>-.

In the abovementioned definitions for X and Z in each case a C atom may be substituted by a hydroxy, ω-hydroxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl, ω-(C<sub>1-4</sub>-alkoxy)-C<sub>1-3</sub>-alkyl- and/or C<sub>1-4</sub>-alkoxy group, and/or one or two C atoms independently of one

another may each be substituted by one or two identical or different C<sub>1-4</sub>-alkyl groups. In addition, in the groups X and Z in each case one or more C atoms may be mono- or polysubstituted by F and/or in each case one or two C atoms independently of one another may be monosubstituted by Cl or Br.

In the definitions of the groups X and Z, R<sup>4</sup> has the meanings given hereinbefore, preferably -H, methyl, ethyl, propyl or iso-propyl.

In the definitions of the groups X and Z, R<sup>10</sup> has the meanings given hereinbefore, preferably -OH, N-pyrrolidinyl, amino-ethoxy, C<sub>1-4</sub>-alkyl-amino-ethoxy or di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-ethoxy.

Most particularly preferably

X denotes -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- and/or

Z denotes a single bond, -CH<sub>2</sub>- or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- and/or

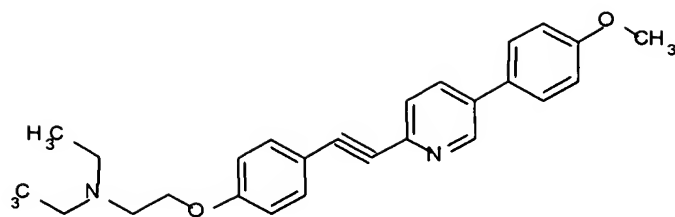
L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> independently of one another denote F, Cl, Br, I, OH, cyano, C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkoxy, difluoromethyl, trifluoromethyl, amino, C<sub>1-4</sub>-alkylamino, di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino, acetylamino, aminocarbonyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl, C<sub>1-4</sub>-alkylamino-C<sub>1-3</sub>-alkyl or di-(C<sub>1-4</sub>-alkyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl or nitro, with the proviso that a phenyl may only be monosubstituted by nitro, and/or

m, n denote 0 or 1 and/or

p denotes 1 or 2.

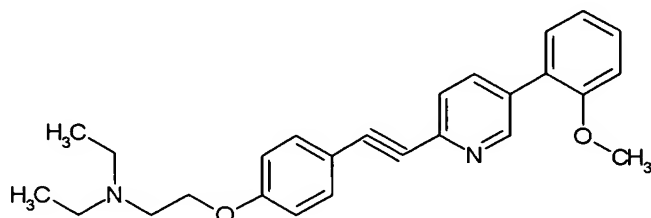
Particularly preferred are the following individual compounds:

(1)



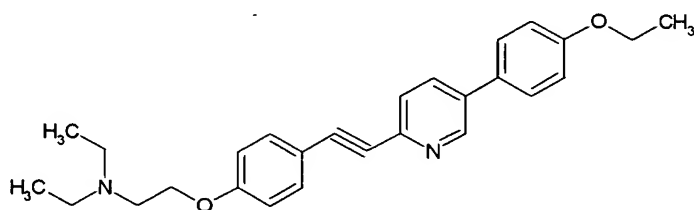
diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amine

(2)



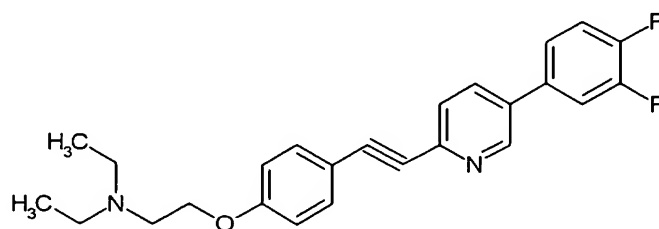
diethyl-(2-{4-[5-(2-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amine

(3)



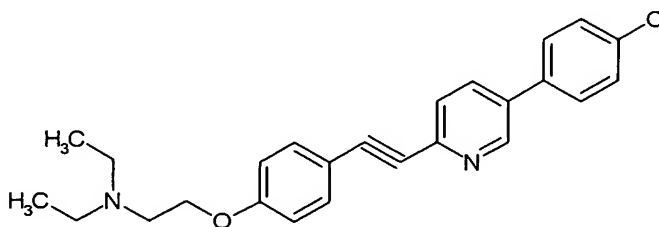
(2-{4-[5-(4-ethoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amine

(4)



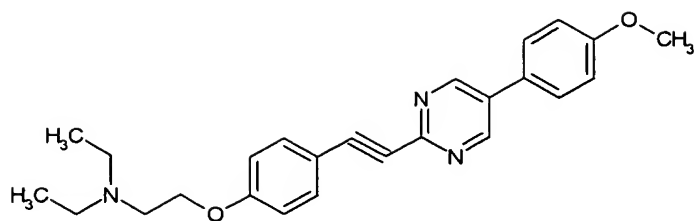
(2-{4-[5-(3,4-difluoro-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amine

(5)



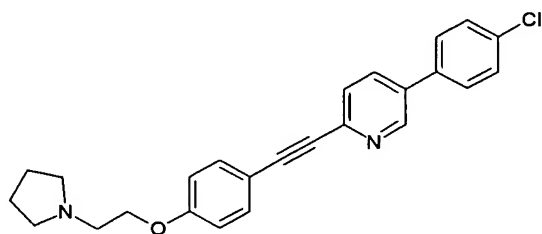
(2-{4-[5-(4-chloro-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amine

(6)



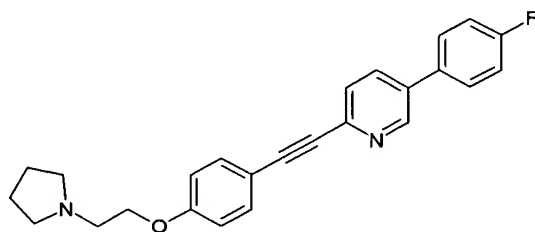
diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amine

(7)



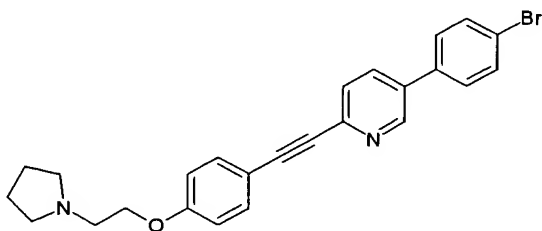
5-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine

(8)



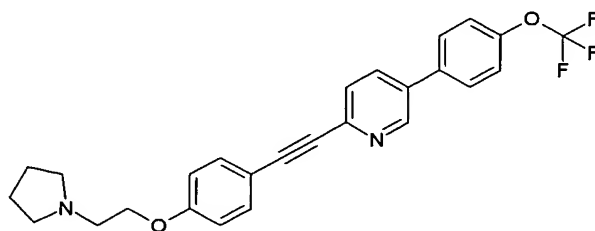
5-(4-fluoro-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine

(9)



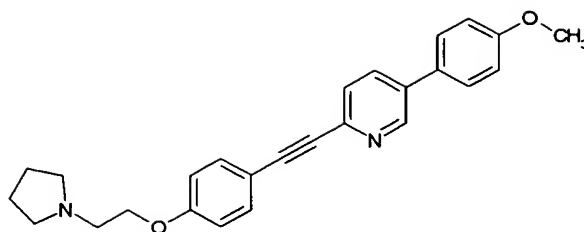
5-(4-bromo-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine

(10)



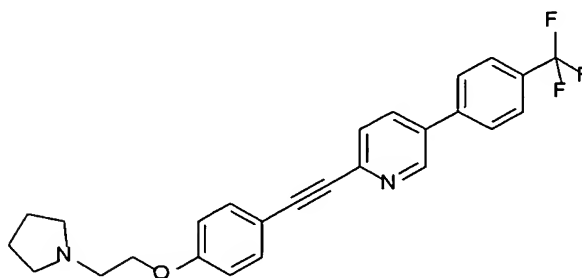
2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridine

(11)



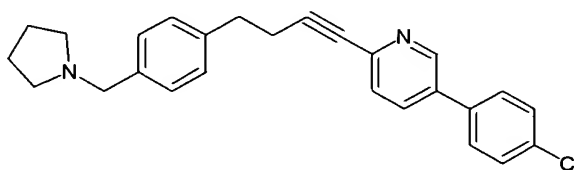
2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-methoxy-phenyl)-pyridine

(12)



2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine

(13)



5-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridine

including the salts thereof.

Some expressions used hereinbefore and below to describe the compounds according to the invention will now be defined more fully.

The term halogen denotes an atom selected from among F, Cl, Br and I, particularly F, Cl and Br.

The term C<sub>1-n</sub>-alkyl, where n has a value of 3 to 8, denotes a saturated, branched or unbranched hydrocarbon group with 1 to n C atoms. Examples of such groups include methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, neo-pentyl, tert-pentyl, n-hexyl, iso-hexyl, etc.

The term  $C_{1-n}$ -alkylene, where  $n$  may have a value of 1 to 8, denotes a saturated, branched or unbranched hydrocarbon bridge with 1 to  $n$  C atoms. Examples of such groups include methylene ( $-CH_2-$ ), ethylene ( $-CH_2-CH_2-$ ), 1-methyl-ethylene ( $-CH(CH_3)-CH_2-$ ), 1,1-dimethyl-ethylene ( $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ),  $n$ -prop-1,3-ylen ( $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ), 1-methylprop-1,3-ylen ( $-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$ ), 2-methylprop-1,3-ylen ( $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$ ), etc., as well as the corresponding mirror-symmetrical forms.

The term  $C_{2-n}$ -alkenyl, where  $n$  has a value of 3 to 6, denotes a branched or unbranched hydrocarbon group with 2 to  $n$  C atoms and at least one  $C=C$ -double bond. Examples of such groups include vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, iso-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl etc.

The term  $C_{2-n}$ -alkynyl, where  $n$  has a value of 3 to 6, denotes a branched or unbranched hydrocarbon group with 2 to  $n$  C atoms and a  $C\equiv C$ -double bond. Examples of such groups include ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, iso-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 2-methyl-1-propynyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 3-methyl-2-butylnyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl etc.

The term  $C_{1-n}$ -alkoxy denotes a  $C_{1-n}$ -alkyl-O- group, wherein  $C_{1-n}$ -alkyl is defined as above. Examples of such groups include methoxy, ethoxy,  $n$ -propoxy, iso-propoxy,  $n$ -butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy,  $n$ -pentoxy, iso-pentoxy, neo-pentoxy, tert-pentoxy,  $n$ -hexoxy, iso-hexoxy etc.

The term  $C_{1-n}$ -alkylthio denotes a  $C_{1-n}$ -alkyl-S- group, wherein  $C_{1-n}$ -alkyl is defined as above. Examples of such groups include methylthio, ethylthio,  $n$ -propylthio, iso-propylthio,  $n$ -butylthio, iso-butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio,  $n$ -pentylthio, iso-pentylthio, neo-pentylthio, tert-pentylthio,  $n$ -hexylthio, iso-hexylthio, etc.

The term  $C_{1-n}$ -alkylcarbonyl denotes a  $C_{1-n}$ -alkyl-C(=O)- group, wherein  $C_{1-n}$ -alkyl is defined as above. Examples of such groups include methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, iso-propylcarbonyl, n-butylcarbonyl, iso-butylcarbonyl, sec-butylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl, iso-pentylcarbonyl, neo-pentylcarbonyl, tert-pentylcarbonyl, n-hexylcarbonyl, iso-hexylcarbonyl, etc.

The term  $C_{3-n}$ -cycloalkyl denotes a saturated mono-, bi-, tri- or spirocarbocyclic group with 3 to n C atoms. Examples of such groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, cyclododecyl, bicyclo[3.2.1.]octyl, spiro[4.5]decyl, norpinyl, norbornyl, norcaryl, adamantyl, etc.

The term  $C_{5-n}$ -cycloalkenyl denotes a monounsaturated mono-, bi-, tri- or spirocarbocyclic group with 5 to n C atoms. Examples of such groups include cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl, cyclononenyl, etc.

The term  $C_{3-n}$ -cycloalkylcarbonyl denotes a  $C_{3-n}$ -cycloalkyl-C(=O) group, wherein  $C_{3-n}$ -cycloalkyl is defined as above.

The term aryl denotes a carbocyclic, aromatic ring system, such as for example phenyl, biphenyl, naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl, fluorenyl, indenyl, pentalenyl, azulenyl, biphenylenyl, etc.

The term heteroaryl used in this application denotes a heterocyclic, aromatic ring system which comprises in addition to at least one C atom one or more heteroatoms selected from N, O and/or S. Examples of such groups are furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,5-triazolyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, tetrazolyl, thiadiazinyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, benzothiophenyl

(thianaphthenyl), indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, purinyl, quinazoliny, quinoxiliny, quinoliny, isoquinoliny, quinoxaliny, naphthyridiny, pteridiny, carbazolyl, azepiny, diazepiny, acridiny, etc. The term heteroaryl also comprises the partially hydrogenated heterocyclic, aromatic ring systems, particularly those listed above. Examples of such partially hydrogenated ring systems are 2,3-dihydrobenzofuranyl, pyrroliny, pyrazoliny, indoliny, oxazolidiny, oxazoliny, oxazepiny, etc.

Terms such as aryl- $C_{1-n}$ -alkyl, heteroaryl- $C_{1-n}$ -alkyl, etc. refer to  $C_{1-n}$ -alkyl, as defined above, which is substituted with an aryl or heteroaryl group.

Many of the terms given above may be used repeatedly in the definition of a formula or group and in each case have one of the meanings given above, independently of one another.

The term "unsaturated carbocyclic group" or "unsaturated heterocyclic group", as used particularly in the definition of the group Cy, comprises, in addition to the totally unsaturated groups, the corresponding only partially unsaturated groups, particularly mono- and diunsaturated groups.

The term "optionally substituted" used in this application indicates that the group thus designated is either unsubstituted or mono- or polysubstituted by the substituents specified. If the group in question is polysubstituted, the substituents may be identical or different.

The H atom of any carboxy group present or an H atom (imino or amino group) bonded to an N atom may in each case be replaced by a group which can be cleaved in vivo. By a group which can be cleaved in vivo from an N atom is meant for example a hydroxy group, an acyl group such as the benzoyl or pyridinoyl group or a  $C_{1-16}$ -alkanoyl group such as the formyl, acetyl, propionyl, butanoyl, pentanoyl or hexanoyl group, an allyloxycarbonyl group, a  $C_{1-16}$ -alkoxycarbonyl group such as the methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl,

*tert.*butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, hexyloxycarbonyl, octyloxycarbonyl, nonyloxycarbonyl, decyloxycarbonyl, undecyloxycarbonyl, dodecyloxycarbonyl or hexadecyloxycarbonyl group, a phenyl- $C_{1-6}$ -alkoxycarbonyl group such as the benzyloxycarbonyl, phenylethoxycarbonyl or phenylpropoxycarbonyl group, a  $C_{1-3}$ -alkylsulphonyl- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl,  $C_{1-3}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxy- $C_{2-4}$ -alkoxycarbonyl or  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$  group wherein

$R_e$  denotes a  $C_{1-8}$ -alkyl,  $C_{5-7}$ -cycloalkyl, phenyl or phenyl- $C_{1-3}$ -alkyl group,

$R_f$  denotes a hydrogen atom, a  $C_{1-3}$ -alkyl,  $C_{5-7}$ -cycloalkyl or phenyl group and

$R_g$  denotes a hydrogen atom, a  $C_{1-3}$ -alkyl or  $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$  group wherein  $R_e$  to  $R_g$  are as hereinbefore defined,

while additionally the phthalimido group is a possibility for an amino group, and the abovementioned ester groups may also be used as groups which can be converted into a carboxy group *in vivo*.

The residues and substituents described above may be mono- or polysubstituted by fluorine as described. Preferred fluorinated alkyl groups are fluoromethyl, difluoromethyl and trifluoromethyl. Preferred fluorinated alkoxy groups are fluoromethoxy, difluoromethoxy and trifluoromethoxy. Preferred fluorinated alkylsulphonyl and alkylsulphonyl groups are trifluoromethylsulphonyl and trifluoromethylsulphonyl.

The compounds of general formula I according to the invention may have acid groups, predominantly carboxyl groups, and/or basic groups such as e.g. amino functions. Compounds of general formula I may therefore be present as internal salts, as salts with pharmaceutically useable inorganic acids such as hydrochloric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, sulphonic acid or organic acids (such as for example maleic acid, fumaric acid, citric acid,

tartaric acid or acetic acid) or as salts with pharmaceutically useable bases such as alkali or alkaline earth metal hydroxides or carbonates, zinc or ammonium hydroxides or organic amines such as e.g. diethylamine, triethylamine, triethanolamine *inter alia*.

The compounds according to the invention may be obtained using methods of synthesis which are known in principle. Preferably the compounds are obtained analogously to the methods of preparation described more fully in the Examples that follow.

Stereoisomeric compounds of formula (I) may be separated in principle by conventional methods. The diastereomers may be separated on the basis of their different physico-chemical properties, e.g. by fractional crystallisation from suitable solvents, by high pressure liquid or column chromatography, using chiral or preferably non-chiral stationary phases.

As already mentioned, the compounds of formula (I) may be converted into the salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically and pharmacologically acceptable salts thereof. These salts may be present on the one hand as physiologically and pharmacologically acceptable acid addition salts of the compounds of formula (I) with inorganic or organic acids. On the other hand, in the case of acidically bound hydrogen, the compound of formula (I) may also be converted by reaction with inorganic bases into physiologically and pharmacologically acceptable salts with alkali or alkaline earth metal cations as counter-ion. The acid addition salts may be prepared, for example, using hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, toluenesulphonic acid, benzenesulphonic acid, acetic acid, fumaric acid, succinic acid, lactic acid, citric acid, tartaric acid or maleic acid. Moreover, mixtures of the above mentioned acids may be used. To prepare the alkali and alkaline earth metal salts of the compound of formula (I) with acidically bound hydrogen the alkali and alkaline earth metal hydroxides and hydrides are preferably used, while the hydroxides and hydrides of the alkali metals,

particularly sodium and potassium are preferred and sodium and potassium hydroxide are most preferred.

The compounds according to the present invention, including the physiologically acceptable salts, are effective as antagonists of the MCH receptor, particularly the MCH-1 receptor, and exhibit good affinity in MCH receptor binding studies. Pharmacological test systems for MCH-antagonistic properties are described in the following experimental section.

As antagonists of the MCH receptor the compounds according to the invention are advantageously suitable as pharmaceutical active substances for the prevention and/or treatment of symptoms and/or diseases caused by MCH or causally connected with MCH in some other way. Generally the compounds according to the invention have low toxicity, they are well absorbed by oral route and have an intracerebral transitivity, particularly brain accessibility.

Therefore, MCH antagonists which contain at least one compound according to the invention, are particularly suitable in mammals, such as for example rats, mice, guinea pigs, hares, dogs, cats, sheep, horses, pigs, cattle, monkeys and also humans, for the treatment and/or prevention of symptoms and/or diseases which are caused by MCH or are otherwise causally connected with MCH.

- Diseases caused by MCH or otherwise causally connected with MCH are particularly metabolic disorders, such as for example obesity, and eating disorders, such as for example bulimia, anorexia and hyperphagia. The indication obesity includes in particular exogenic obesity, hyperinsulinaemic obesity, hyperplasmic obesity, hyperphyseal adiposity, hypoplastic obesity, hypothyroid obesity, hypothalamic obesity, symptomatic obesity, infantile obesity, upper body obesity, alimentary obesity, hypogonadal obesity and central obesity.

In addition, the diseases caused by MCH or otherwise causally connected with MCH also include hyperlipidaemia, cellulitis, fat accumulation, malignant mastocytosis, systemic mastocytosis, emotional disorders, affectivity disorders, depression, anxiety states, reproductive disorders, memory disorders, forms of dementia and hormonal disorders.

Compounds according to the invention are also suitable as active substances for the prevention and/or treatment of illnesses and/or disorders which accompany obesity, particularly diabetes, especially type II diabetes, complications of diabetes including diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, etc., insulin resistance, pathological glucose tolerance, cardiovascular diseases, particularly arteriosclerosis and high blood pressure, and gonitis.

MCH antagonists and formulations according to the invention may advantageously be used in combination with a dietary therapy, such as for example a dietary diabetes treatment, and exercise.

The dosage required to achieve such an effect is conveniently, by intravenous or subcutaneous route, 0.001 to 30 mg/kg of body weight, preferably 0.01 to 5 mg/kg of body weight, and by oral or nasal route or by inhalation, 0.01 to 50 mg/kg of body weight, preferably 0.1 to 30 mg/kg of body weight, in each case 1 to 3 x daily.

For this purpose, the compounds of formula I prepared according to the invention may be formulated, optionally together with other active substances as described hereinafter, together with one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethylene glycol, propylene glycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof, to produce conventional galenic preparations such as plain or coated tablets, capsules,

powders, granules, solutions, emulsions, syrups, aerosols for inhalation, ointments or suppositories.

For the above mentioned combinations it is possible to use as additional active substances particularly those which for example potentiate the therapeutic effect of an MCH antagonist according to the invention in terms of one of the indications mentioned above and/or which make it possible to reduce the dosage of an MCH antagonist according to the invention.

Preferably one or more additional active substances are selected from among

- active substances for the treatment of diabetes,
- active substances for the treatment of diabetic complications,
- active substances for the treatment of obesity, preferably other than MCH antagonists,
- active substances for the treatment of high blood pressure,
- active substances for the treatment of hyperlipidaemia, including arteriosclerosis,
- active substances for the treatment of arthritis,
- active substances for the treatment of anxiety states,
- active substances for the treatment of depression.

The above mentioned categories of active substances will now be explained in more detail by means of examples.

Examples of active substances for the treatment of diabetes are insulin sensitisers, insulin secretion accelerators, biguanides, insulins,  $\alpha$ -glucosidase inhibitors,  $\beta$ 3 adreno-receptor agonists.

Insulin sensitisers include pioglitazone and its salts (preferably hydrochloride), troglitazone, rosiglitazone and its salts (preferably maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

Insulin secretion accelerators include sulphonylureas, such as for example tolbutamide, chloropropamide, trazamide, acetohexamide, glydlopyramide and its ammonium salts, glibenclamide, gliclazide, glimepiride. Further examples of insulin secretion accelerators are repaglinide, nateglinide, mitiglinide (KAD-1229) and JTT-608.

Biguanides include metformin, buformin and phenformin.

Insulins include those obtained from animals, particularly cattle or pigs, semisynthetic human insulins which are synthesised enzymatically from insulin obtained from animals, human insulin obtained by genetic engineering, e.g. from *Escherichia coli* or yeasts. Moreover, the term insulin also includes insulin-zinc (containing 0.45 to 0.9 percent by weight of zinc) and protamine-insulin-zinc obtainable from zinc chloride, protamine sulphate and insulin. Insulation may also be obtained from insulin fragments or derivatives (for example INS-1, etc.).

Insulin may also include different kinds, e.g. with regard to the onset time and duration of effect ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), which are selected depending on the pathological condition of the patient.

$\alpha$ -Glucosidase inhibitors include acarbose, voglibose, miglitol, emiglitate.

$\beta_3$  Adreno receptor agonists include AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

Active substances for the treatment of diabetes other than those mentioned above include ergoset, pramlintide, leptin, BAY-27-9955 as well as glycogen phosphorylase inhibitors, sorbitol dehydrogenase inhibitors, protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors, dipeptidyl protease

inhibitors, glipazide, glyburide.

Active substances for the treatment of diabetic complications include for example aldose reductase inhibitors, glycation inhibitors and protein kinase C inhibitors.

Aldose reductase inhibitors are for example tolrestat, epalrestat, imirestat, zenarestat, SNK-860, zopolrestat, ARI-50i, AS-3201.

An example of a glycation inhibitor is pimagedine.

Protein Kinase C inhibitors are for example NGF, LY-333531.

Active substances other than those mentioned above for the treatment of diabetic complications include alprostadil, thiapride hydrochloride, cilostazol, mexiletine hydrochloride, ethyl eicosapentate, memantine, pimagedine (ALT-711).

Active substances for the treatment of obesity, preferably other than MCH antagonists, include lipase inhibitors and anorectics.

A preferred example of a lipase inhibitor is orlistat.

Examples of preferred anorectics are phentermine, mazindol, dexfenfluramine, fluoxetine, sibutramine, baiamine, (S)-sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

Active substances other than those mentioned above for the treatment of obesity include lipstatin.

Moreover for the purposes of this application the active substance group of anti-obesity active substances also includes the anorectics, of which the  $\beta_3$  agonists, thyromimetic active substances and NPY antagonists

should be emphasised. The scope of the anti-obesity/anorectic active substances which are preferred here is indicated by the following additional list, by way of example: phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, phentermine, a cholecystokinin-A (hereinafter referred to as CCK-A) agonist, a monoamine reuptake inhibitor (such as for example sibutramine), a sympathomimetic active substance, a serotonergic active substance (such as for example dexfenfluramine or fenfluramine), a dopamine antagonist (such as for example bromocriptine), a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist or mimetic, an analogue of melanocyte-stimulating hormone, a cannabinoid receptor antagonist, an MCH antagonist, the OB protein (hereinafter referred to as leptin), a leptin analogue, a leptin receptor agonist, a galanine antagonist, a GI lipase inhibitor or reducer (such as for example orlistat). Other anorectics include bombesin agonists, dehydroepiandrosterone or its analogues, glucocorticoid receptor agonists and antagonists, orexin receptor antagonists, urocortin binding protein antagonists, agonists of the Glucagon-like Peptide-1 receptor, such as for example exendin and ciliary neurotrophic factors, such as for example axokine.

Active substances for the treatment of high blood pressure include inhibitors of angiotensin converting enzyme, calcium antagonists, potassium channel openers and angiotensin II antagonists.

inhibitors of angiotensin converting enzyme include captopril, enalapril, alacepril, delapril (hydrochloride), lisinopril, imidapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril, manidipine (hydrochloride).

Examples of calcium antagonists are nifedipine, amlodipine, efonidipine, nicardipine.

Potassium channel openers include levromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

Angiotensin II antagonists include telmisartan, losartan, candesartan cilexetil, valsartan, irbeartan, CS-866, E4177.

Active substances for the treatment of hyperlipidaemia, including arteriosclerosis, include HMG-CoA reductase inhibitors, fibrate compounds.

HMG-CoA reductase inhibitors include pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, lipantil, cerivastatin, itavastatin, ZD-4522 and their salts.

Fibrate compounds include bezafibrate, clinofibrate, clofibrate and simfibrate.

Active substances for the treatment of arthritis include ibuprofen.

Active substances for the treatment of anxiety states include chlordiazepoxide, diazepam, oxazolam, medazepam, cloxazolam, bromazepam, lorazepam, alprazolam, fludiazepam.

Active substances for the treatment of depression include fluoxetine, fluvoxamine, imipramine, paroxetine, sertraline.

The dosage for these active substances is conveniently 1/5 of the lowest normal recommended dose up to 1/1 of the normal recommended dose.

The Examples that follow are intended to illustrate the invention:

Preliminary remarks:

As a rule, melting points, IR, UV,  $^1\text{H-NMR}$  and/or mass spectra have been obtained for the compounds prepared. Unless otherwise stated the  $R_f$  values were determined using ready-made silica gel 60 TLC plates F<sub>254</sub> (E. Merck, Darmstadt, Item no. 1.05714) without chamber saturation. The  $R_f$  values found under the heading Alox were determined using ready-made aluminium

oxide 60 F<sub>254</sub> TLC plates (E. Merck, Darmstadt, Article no. 1.05713) without chamber saturation. The ratios given for the eluants relate to units by volume of the solvent in question. For chromatographic purification, silica gel made by Messrs Millipore (MATREX<sup>TM</sup>, 35-70my) was used. The HPLC data specified were measured under the parameters indicated below: Zorbax column (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; column temperature: 30°C; flow: 0.8 ml of / min; injection volume: 5 µL; detection at 254 nm.

If there is no specific information as to the configuration, it is not clear whether there are pure enantiomers or whether partial or even total racemisation has taken place.

The following abbreviations are used above and hereinafter:

DMF	N,N-dimethylformamide
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
MeOH	methanol
RT	ambient temperature
TBAF	tetrabutylammonium fluoride trihydrate
THF	tetrahydrofuran

Example 1

Diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyridine-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amine

## 1a) [2-(4-bromo-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amine

A suspension of 31.4 g (178 mmol) of 4-bromophenol, 30.6 g (178 mmol) of (2-chloro-ethyl)-diethyl-amine (used as the hydrochloride) and 61.5 g (445 mmol) of  $K_2CO_3$  in 300 ml of DMF was heated to 80°C for 8 hours. The solvent was evaporated down in vacuo, the residue was combined with water, the aqueous phase exhaustively extracted with EtOAc, the combined organic phases washed again with water and dried over  $MgSO_4$ . After the elimination of the desiccant and solvent the residue was purified through silica gel (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $NH_3$  = 90/10/1).

Yield: 28.0 g (58% of theory)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  272/274

$R_f$  = 0.25 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $NH_3$  = 90/10/1)

## 1b) diethyl-[2-(4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethyl]-amine

A mixture of 5.44 g (20 mmol) of [2-(4-bromo-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amine, 3.11 ml of (22 mmol) of ethynyl-trimethyl-silane, 462 mg (0.4 mmol) of tetrakis-triphenylphosphane-palladium, 76 mg (0.4 mmol) of CuI in 50 ml of piperidine was heated for 21 hours at 70°C under a nitrogen atmosphere. The solvent was distilled off in vacuo, the residue taken up in water, exhaustively extracted with EtOAc and dried over  $Na_2SO_4$ . After the desiccant and solvent had been removed the residue was purified through silica gel (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $NH_3$  = 95/5/0.5).

Yield: 1.4 g (24% of theory)

ESI-MS:  $(M+H)^+$  290

$R_f$  = 0.67 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $NH_3$  = 90/10/1)

## 1c) diethyl-[2-(4-ethynyl-phenoxy)-ethyl]-amine

Under a nitrogen atmosphere a solution of 1.4 g (4.8 mmol) of diethyl-[2-(4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethyl]-amine in 50 ml of THF was combined with 1.68 g (5.3 mmol) of TBAF and stirred overnight at RT. The solvent was distilled off in vacuo, the residue taken up in water, exhaustively extracted with EtOAc and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the desiccant and solvent had been removed the residue was purified through silica gel (eluant: EtOAc/MeOH = 95/5).

Yield: 0.5 g (47% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 218

R<sub>f</sub> = 0.46 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 95/5/0.5)

## 1d) {2-[4-(5-bromo-pyridine-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amine

A mixture of 500 mg (2.30 mmol) of diethyl-[2-(4-ethynyl-phenoxy)-ethyl]-amine, 545 mg (2.30 mmol) of 2,5-dibromopyridine, 161 mg (0.23 mmol) of tetrakis-triphenylphosphane-palladium, 13 mg (0.07 mmol) of CuI, 2 ml of N-ethyl-diisopropylamine and 2 ml of diisopropylamine in 50 ml of DMF was heated for 20 hours at 100°C under a nitrogen atmosphere. The solvent was distilled off in vacuo, the residue taken up in water, exhaustively extracted with EtOAc and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the desiccant and solvent had been removed the residue was purified through silica gel (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 95/5/0.5).

Yield: 200 mg (23% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 373/375

R<sub>f</sub> = 0.50 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 90/10/1)

## 1e) diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyridine-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amine

A mixture of 200 mg (0.54 mmol) of {2-[4-(5-bromo-pyridine-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amine, 163 mg (1.07 mmol) of 4-methoxy-phenylboric acid, 31 mg (0.03 mmol) of tetrakis-triphenylphosphane-palladium and 0.27 ml of a 2M aqueous  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution in 5 ml of 1,4-dioxane was heated for 20 hours at 110°C under a nitrogen atmosphere. The solvent was distilled off in vacuo, the residue taken up in water, exhaustively extracted with EtOAc and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After the desiccant and solvent had been removed the residue was purified through silica gel (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $\text{NH}_3$  = 95/5/0.5). The product fractions were evaporated down, the residue was triturated with diethyl ether, suction filtered and washed with diisopropyl ether.

Yield: 30 mg (14% of theory)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  401

$R_f$  = 0.46 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $\text{NH}_3$  = 95/5/0.5)

### Example 2

Diethyl-(2-{4-[5-(2-methoxy-phenyl)-pyridine-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amine

The product was obtained analogously to Example 1e) from 200 mg (0.54 mmol) of {2-[4-(5-bromo-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amine and 163 mg (1.07 mmol) of 2-methoxy-phenylboric acid.

Yield: 40 mg (14% of theory)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  401

$R_f$  = 0.23 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $\text{NH}_3$  = 95/5/0.5)

Example 3

(2-{4-[5-(4-Ethoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amine

The product was obtained analogously to Example 1e) from 200 mg (0.54 mmol) of {2-[4-(5-bromo-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amine and 178 mg (1.07 mmol) of 4-ethoxy-phenylboric acid.

Yield: 83 mg (37% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 414

R<sub>f</sub> = 0.26 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 95/5/0.5)

Example 4

(2-{4-[5-(3,4-Difluoro-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amine

The product was obtained analogously to Example 1e) from 200 mg (0.54 mmol) of {2-[4-(5-bromo-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amine and 169 mg (1.07 mmol) of 3,4-difluoro-phenylboric acid.

Yield: 35 mg (16% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 407

R<sub>f</sub> = 0.34 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 95/5/0.5)

Example 5

(2-{4-[5-(4-Chloro-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amine

The product was obtained analogously to Example 1e) from 200 mg (0.54 mmol) of {2-[4-(5-bromo-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amine and 167 mg (1.07 mmol) of 4-chloro-phenylboric acid.

Yield: 51 mg (24% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 405/407

R<sub>f</sub> = 0.26 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 95/5/0.5)

### Example 6

Diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidine-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amine

The product was obtained analogously to Example 1d) from 434 mg (2.0 mmol) of diethyl-[2-(4-ethynyl-phenoxy)-ethyl]-amine and 441 mg (2.0 mmol) of 2-chloro-5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidine.

Yield: 100 mg (13% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 402

R<sub>f</sub> = 0.65 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 90/10/1)

### Example 7

5-(4-Chloro-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine

7a) 1-[2-(4-Iodo-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidine

A suspension of 22 g (100 mmol) of 4-iodophenol, 17 g (100 mmol) of 1-(2-chloro-ethyl)-pyrrolidine (used as the hydrochloride) and 55.3 g (400 mmol) of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 400 ml of DMF was stirred for 48 hours at RT. The solvent was evaporated down in vacuo, the residue was combined with water, the aqueous phase exhaustively extracted with EtOAc, the combined organic phases washed with saturated, aqueous NaCl solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the desiccant and solvent had been removed the residue was purified through silica gel (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 85/15/1.5).

Yield: 18.0 g (57% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 318

$R_f = 0.59$  (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $\text{NH}_3 = 80/20/2$ )

7b) 1-[2-(4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidine

Under a nitrogen atmosphere 7.0 ml of (49.5 mmol) of ethynyl-trimethylsilane was added slowly to a mixture of 14.3 g (45 mmol) of 1-[2-(4-iodophenoxy)-ethyl]-pyrrolidine, 1.04 g (0.9 mmol) of tetrakis-triphenylphosphane-palladium and 171 mg (0.4 mmol) of CuI in 140 ml of piperidine (exothermic reaction) and stirred for 30 minutes. The solvent was distilled off in vacuo, the residue taken up in water, exhaustively extracted with EtOAc and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After the desiccant and solvent had been removed the residue was purified through silica gel (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $\text{NH}_3 = 95/5/0.5$ ).

Yield: 12.8 g (99% of theory)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ 288$

$R_f = 0.42$  (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $\text{NH}_3 = 90/10/1$ )

7c) 1-[2-(4-ethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidine

Under a nitrogen atmosphere a solution of 12.8 g (44.5 mmol) of 1-[2-(4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidine in 200 ml of THF was combined with 15.45 g (49.0 mmol) of TBAF and stirred for 3 hours at RT. The solvent was distilled off in vacuo, the residue taken up in EtOAc, the organic phase was washed with saturated, aqueous NaCl solution and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After the desiccant and solvent had been removed the product was further reacted without purification.

Yield: 9.6 g (100% of theory)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ 216$

$R_f = 0.76$  (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $\text{NH}_3 = 80/20/2$ )

7d) 5-bromo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine

A mixture of 9.6 g (44.6 mmol) of 1-[2-(4-ethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidine, 10.6 g (44.6 mmol) of 2,5-dibromopyridine, 626 mg (0.9 mmol) of tetrakis-triphenylphosphane-palladium, 170 mg (0.9 mmol) of CuCl and 12.6 ml of diisopropylamine in 500 ml of THF was heated for 3 hours at 40°C under an argon atmosphere. The solvent was distilled off in vacuo, the residue was taken up in EtOAc, the organic phase was washed with water and saturated, aqueous NaCl solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the desiccant and solvent had been removed the residue was purified through silica gel (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 90/10/1).

Yield: 8.9 g (54% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 371/373

R<sub>f</sub> = 0.47 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 90/10/1)

7e) 5-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine

A mixture of 2.97 g (8.0 mmol) of 5-bromo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine, 2.50 g (16.0 mmol) of 4-chloro-phenylboric acid, 462 mg (0.4 mmol) of tetrakis-triphenylphosphane-palladium and 8.0 ml of a 2M aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution in 100 ml of 1,4-dioxane was heated for 4 hours at 100°C under an argon atmosphere. The solvent was distilled off in vacuo, the residue was stirred with water/EtOAc (1/1,v/v), suction filtered through a fibreglass filter, the organic phase was washed with saturated, aqueous NaCl solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the desiccant and solvent had been removed the residue was purified through neutral Alox (ICN Alumina N + 5% H<sub>2</sub>O; eluant: cyclohexane/EtOAc = 2/1). The product fractions were evaporated down, the residue was triturated with diethyl ether, suction filtered and washed with diethyl ether.

Yield: 1.95 g (60% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 403/405

R<sub>f</sub> = 0.47 (Alox; eluant: cyclohexane/EtOAc = 2/1)

Example 8

5-(4-fluoro-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine

The product was obtained analogously to Example 7e) from 297 mg (0.8 mmol) of 5-bromo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine and 224 mg (1.6 mmol) of 4-fluoro-phenylboric acid.

Yield: 37 mg (12% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 387

R<sub>f</sub> = 0.41 (Alox; eluant: cyclohexane/EtOAc = 2/1)

Example 9

5-(4-bromo-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine

The product was obtained analogously to Example 7e) from 297 mg (0.8 mmol) of 5-bromo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine and 321 mg (1.6 mmol) of 4-bromo-phenylboric acid. It was purified over neutral Alox (Merck aluminium oxide 90 standardised, 63-200μm; eluant: cyclohexane/EtOAc = 4/1); the resulting product was recrystallised from EtOH.

Yield: 40 mg (11% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 447/449

R<sub>f</sub> = 0.45 (Alox; eluant: cyclohexane/EtOAc = 2/1)

Example 10

2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridine

The product was obtained analogously to Example 7e) from 297 mg (0.8 mmol) of 5-bromo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine and

329 mg (1.6 mmol) of 4-trifluoromethoxy-phenylboric acid. It was purified over neutral Alox (Merck aluminium oxide 90 standardised, 63-200 $\mu$ m; eluant: cyclohexane/EtOAc = 4/1); the resulting product was stirred with n-hexane and suction filtered.

Yield: 190 mg (53% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 453

R<sub>f</sub> = 0.46 (Alox; eluant: cyclohexane/EtOAc = 2/1)

### Example 11

2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-methoxy-phenyl)-pyridine

The product was obtained analogously to Example 10) from 297 mg (0.8 mmol) of 5-bromo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine and 243 mg (1.6 mmol) of 4-methoxy-phenylboric acid.

Yield: 115 mg (53% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 399

R<sub>f</sub> = 0.30 (Alox; eluant: cyclohexane/EtOAc = 2/1)

### Example 12

2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine

The product was obtained analogously to Example 10) from 297 mg (0.8 mmol) of 5-bromo-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine and 304 mg (1.6 mmol) of 4-trifluoromethyl-phenylboric acid.

Yield: 150 mg (43% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 437

R<sub>f</sub> = 0.45 (Alox; eluant: cyclohexane/EtOAc = 2/1)

Example 13

5-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridine

13a) 1-(4-bromo-benzyl)-pyrrolidine

A solution of 12.5 g (50 mmol) of 4-bromobenzyl bromide was slowly added dropwise to a solution of 4.52 ml (55 mmol) of pyrrolidine and 10.3 ml (60 mmol) of N-ethyldiisopropylamine in 100 ml of THF and stirred overnight at RT. The precipitate was filtered off and the solvent eliminated in vacuo. The product was obtained as a light brown liquid which was further reacted without being purified.

Yield: 9.0 g (75% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 241/243

R<sub>f</sub> = 0.74 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 90/10/1)

13b) 3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-prop-2-yn-1-ol

A mixture of 4.8 g (20.0 mmol) of 1-(4-bromo-benzyl)-pyrrolidine, 1.75 ml (30.0 mmol) of propargylalcohol, 2.31 g (2.0 mmol) of tetrakis-triphenylphosphane-palladium, 381 mg (2.0 mmol) of CuI and 7.07 ml of diisopropylamine in 100 ml of acetonitrile was heated for 14 hours at 60°C under an argon atmosphere. The solvent was distilled off in vacuo, the residue was taken up in water, exhaustively extracted with EtOAc and the organic phase dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the desiccant and solvent had been removed the residue was purified through silica gel (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 95/5/0.5).

Yield: 1.55 g (36% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 216

R<sub>f</sub> = 0.48 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 90/10/1)

13c) 3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-1-ol

A solution of 1.65 g (7.66 mmol) of 3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-prop-2-yn-1-ol in 20 ml of EtOH was combined with 200 mg of 10% Pd/C and hydrogenated in the autoclave at RT under 30 psi H<sub>2</sub> until the theoretical uptake of hydrogen was reached. The catalyst was suction filtered, the filtrate was concentrated by evaporation and the residue purified through silica gel (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 90/10/1).

Yield: 0.81 g (48% of theory)

ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 220

R<sub>f</sub> = 0.2 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous NH<sub>3</sub> = 90/10/1)

#### 13d) 3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionaldehyde

2.87 ml (35.56 mmol) of pyridine and 2.11 g (4.98 mmol) of Dess-Martin periodinane were added to a solution of 780 mg (3.56 mmol) of 3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-1-ol in 30 ml of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The reaction mixture was stirred for 4 hours at RT, then added to 100 ml of saturated, aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution, exhaustively extracted with *tert*-butylmethylether, the organic phase was washed with saturated, aqueous NaCl solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the desiccant and solvent had been removed the crude product was reacted further without being purified.

Yield: 750 mg (97% of theory)

#### 13e) 1-(4-but-3-ynyl-benzyl)-pyrrolidine

815 mg (4.2 mmol) of dimethyl (1-diazo-2-oxo-propyl)-phosphonate were added to a mixture of 760 mg (3.5 mmol) of 3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionaldehyde and 970 mg (7.0 mmol) of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 100 ml of dry MeOH under an argon atmosphere and stirred overnight at RT. The reaction mixture was diluted with diethyl ether, the organic phase was washed with saturated, aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. After the desiccant and

solvent had been removed the residue was purified through silica gel (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $\text{NH}_3$  = 95/5/0.5).

Yield: 200mg (27% of theory)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  214

$R_f$  = 0.74 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $\text{NH}_3$  = 95/5/0.5)

### 13f) 5-bromo-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridine

A mixture of 200 mg (0.94 mmol) of 1-(4-but-3-ynyl-benzyl)-pyrrolidine, 222 mg (0.94 mmol) of 2,5-dibromopyridine, 13.2 mg (0.02 mmol) of tetrakis-triphenylphosphane-palladium, 3.6 mg (0.02 mmol) of  $\text{CuI}$  and 0.27 ml of diisopropylamine in 10 ml of THF was heated for 4 hours at  $40^\circ\text{C}$  under an argon atmosphere. The reaction mixture was diluted with water, exhaustively extracted with EtOAc, the organic phase was washed with saturated, aqueous  $\text{NaCl}$  solution and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After the desiccant and solvent had been removed the residue was purified through silica gel (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $\text{NH}_3$  = 95/5/0.5).

Yield: 110 mg (32% of theory)

ESI-MS:  $(\text{M}+\text{H})^+$  369/371

$R_f$  = 0.44 (eluant: EtOAc/MeOH/conc. aqueous  $\text{NH}_3$  = 95/5/0.5)

### 13g) 5-(4-chloro-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridine

A mixture of 100 mg (0.27 mmol) of 5-bromo-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridine, 85 mg (0.54 mmol) of 4-chloro-phenylboric acid, 15.7 mg (0.014 mmol) of tetrakis-triphenylphosphane-palladium, 0.28 ml of a 2M aqueous  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  solution in 10 ml of 1,4-dioxane was heated for 8 hours at  $100^\circ\text{C}$  under an argon atmosphere. The solvent was distilled off in vacuo, the residue was taken up in water, exhaustively extracted with EtOAc and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . After the desiccant and solvent had been removed the residue was purified through neutral Alox (ICN Alumina N + 5%  $\text{H}_2\text{O}$ ; eluant:

cyclohexane/EtOAc = 7/3). The product fractions were evaporated down, the residue was triturated with petroleum ether and suction filtered.

Yield: 12 mg (11% of theory)

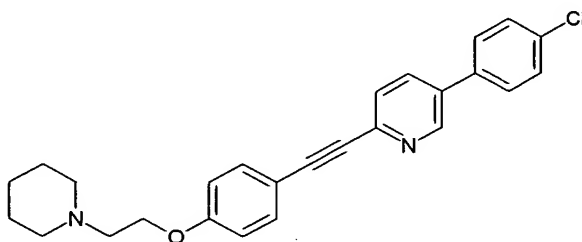
ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup> 401/403

R<sub>f</sub> = 0.41 (Alox; eluant: cyclohexane/EtOAc = 7/3)

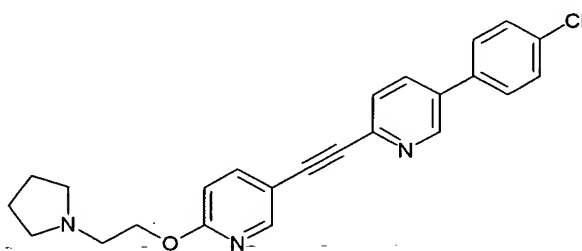
The skilled man may obtain the following compounds analogously to the Examples described hereinbefore, optionally with the additional use of methods of synthesis known from the literature:

Example number	Structural formula
----------------	--------------------

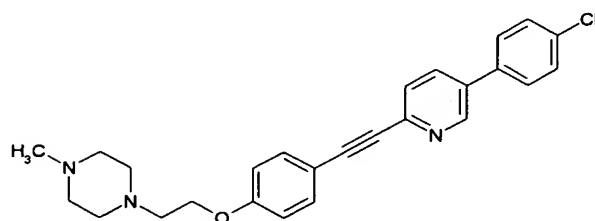
(14)



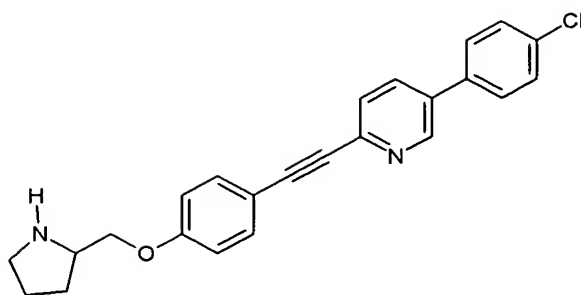
(15)



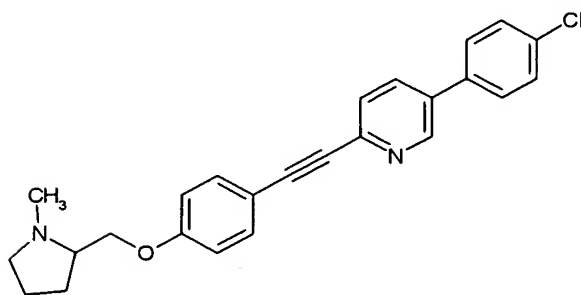
(16)



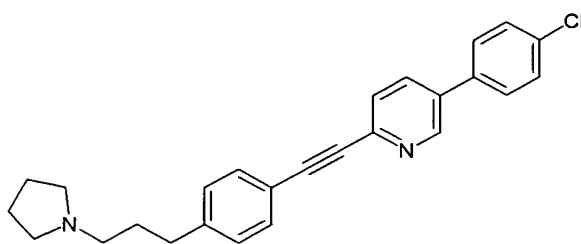
(17)



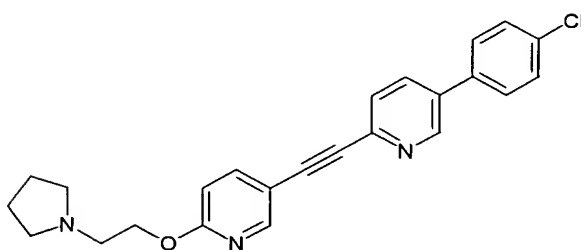
(18)



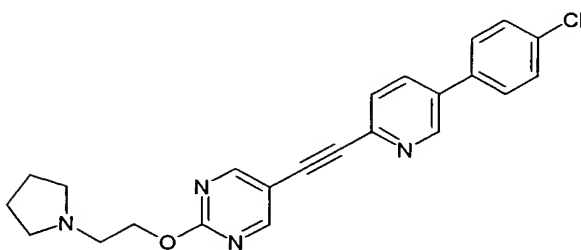
(19)



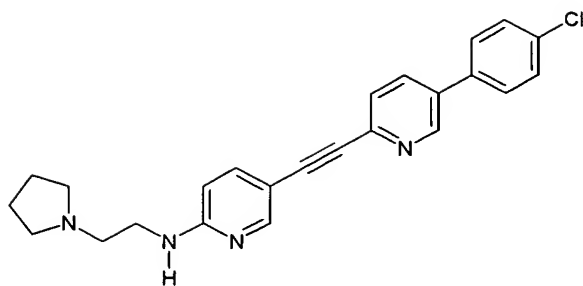
(20)



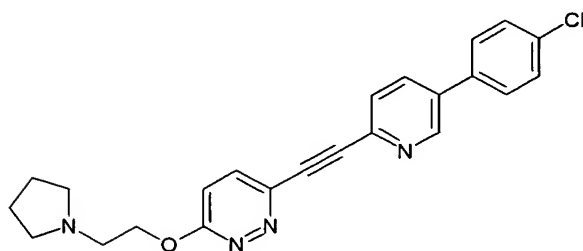
(21)



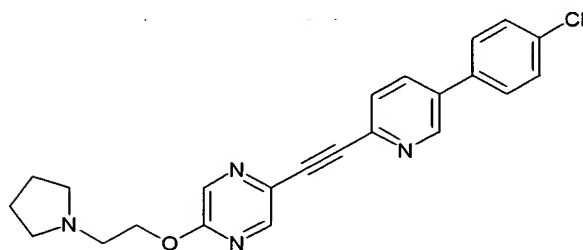
(22)



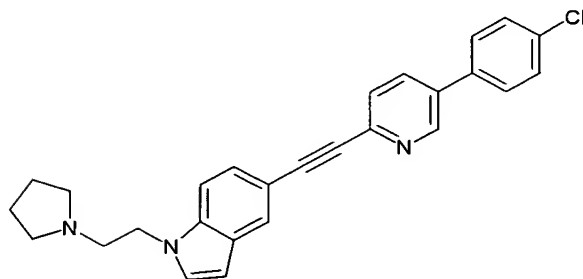
(23)



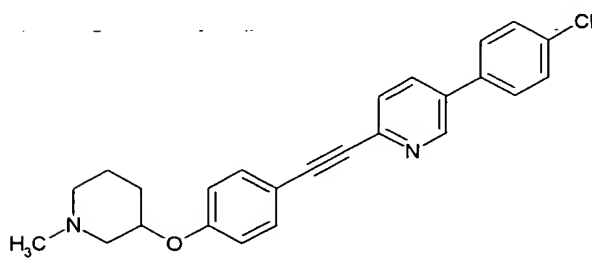
(24)



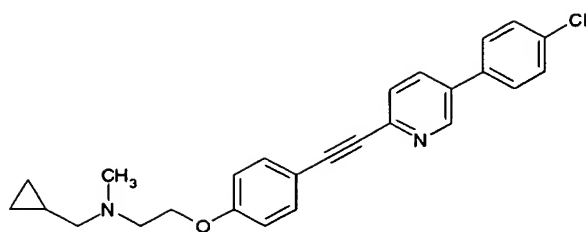
(25)



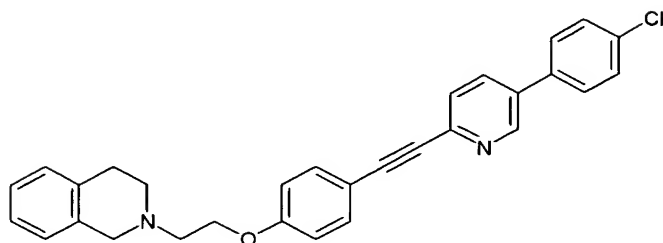
(26)



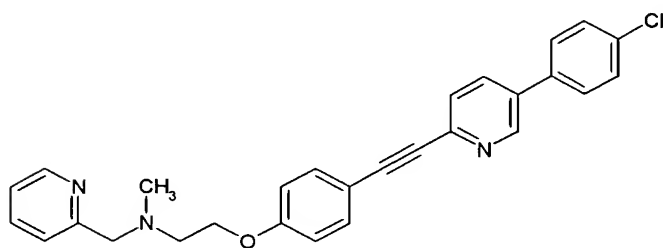
(27)



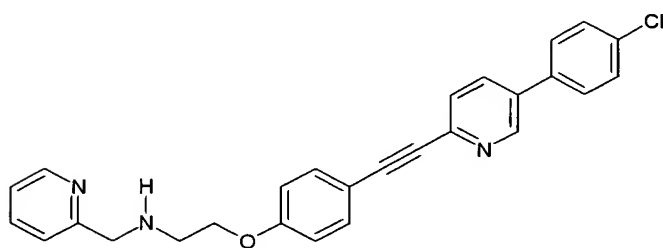
(28)



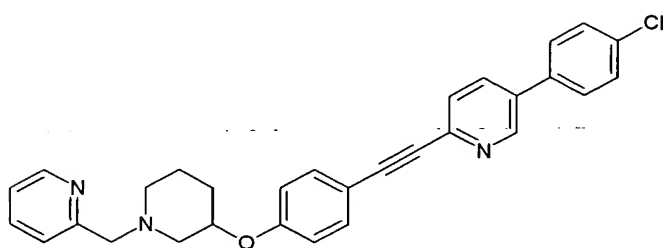
(29)



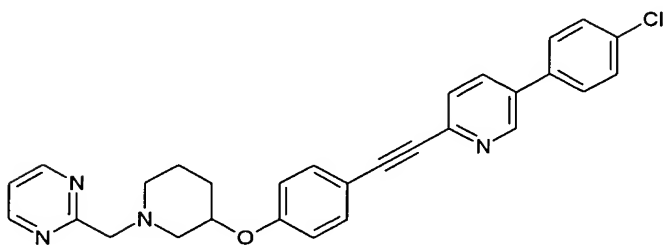
(30)



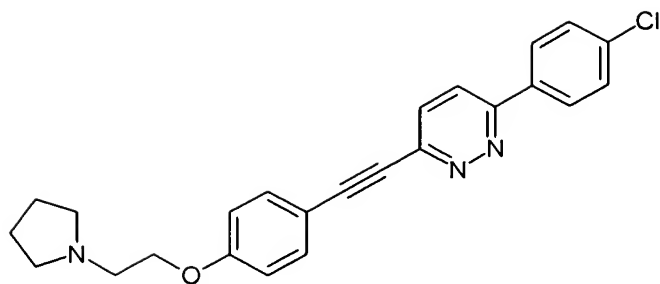
(31)



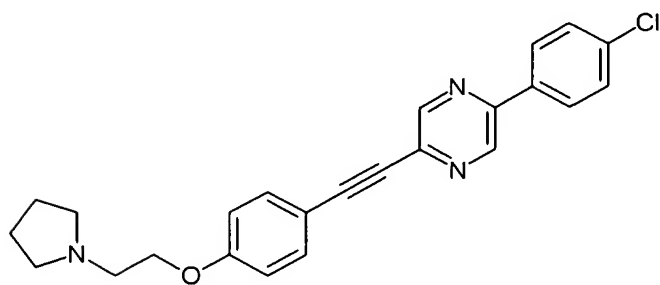
(32)



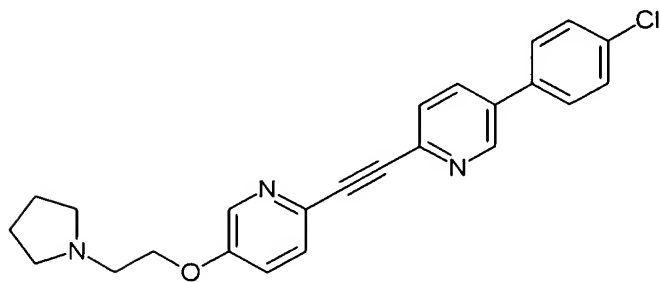
(33)



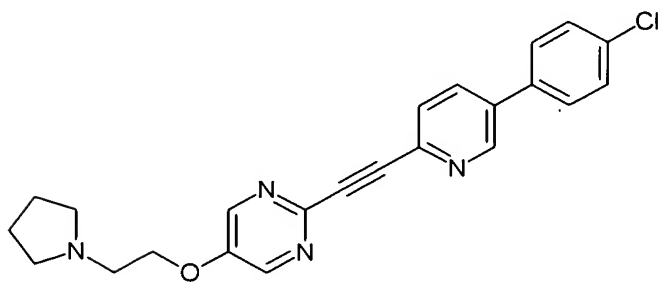
(34)



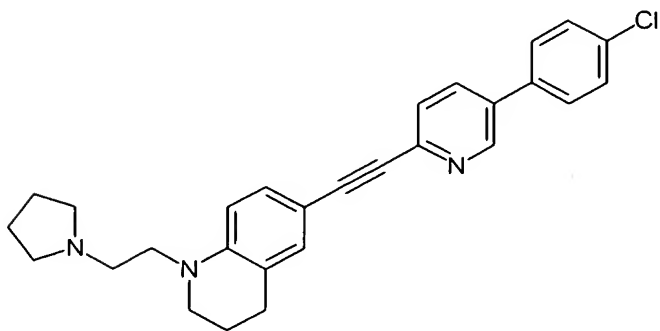
(35)



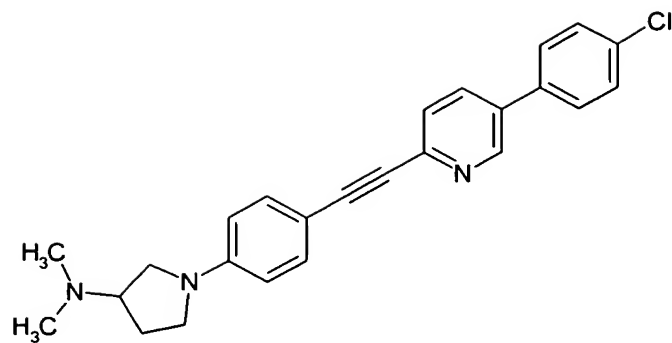
(36)



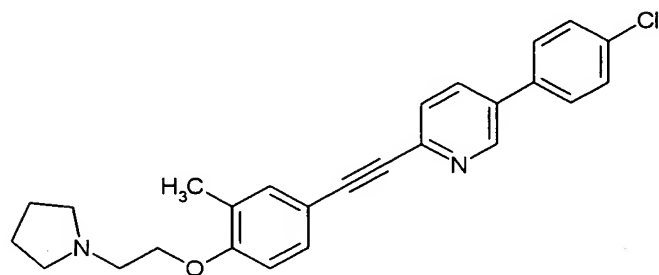
(37)



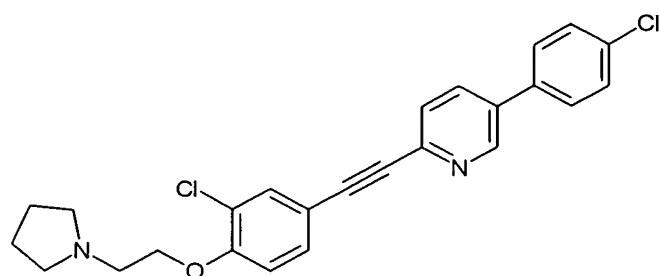
(38)



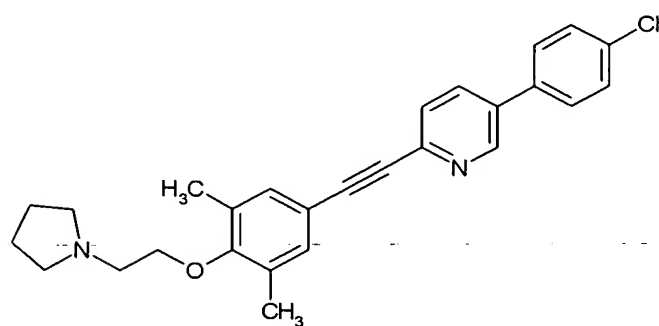
(39)



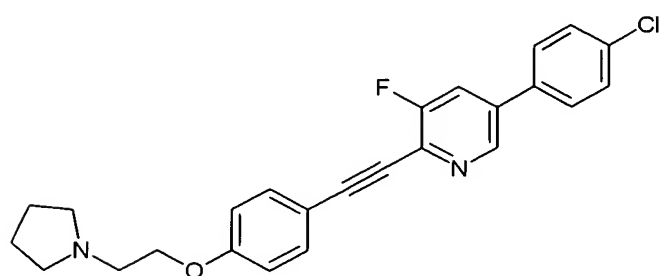
(40)



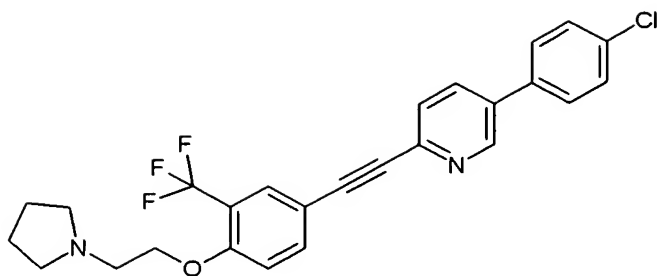
(41)



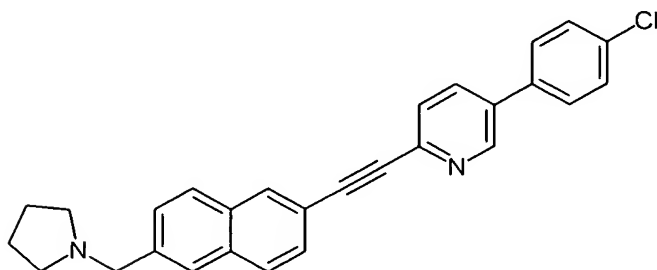
(42)



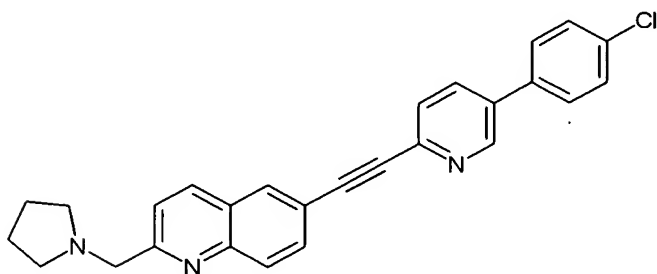
(43)



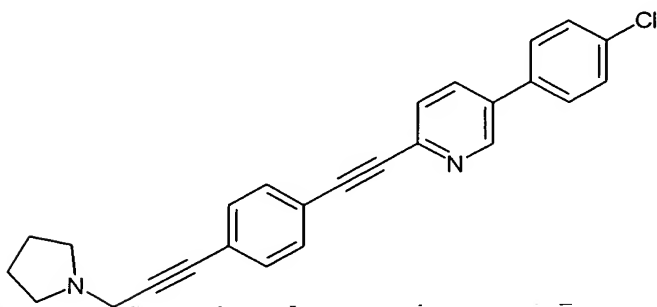
(44)



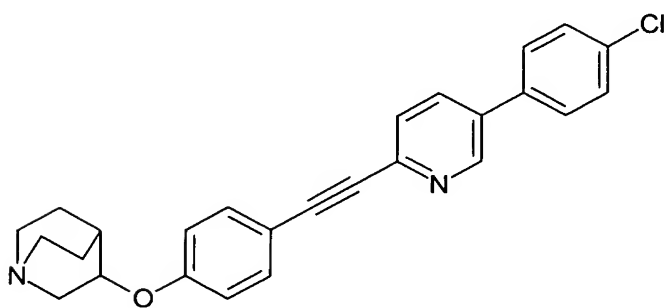
(45)



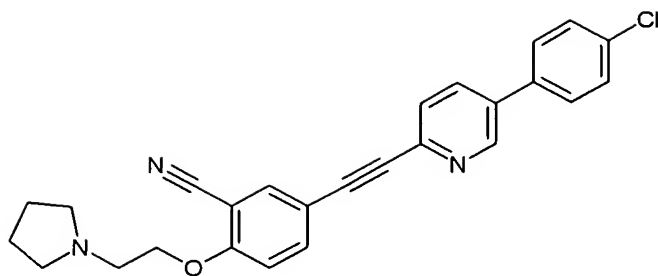
(46)



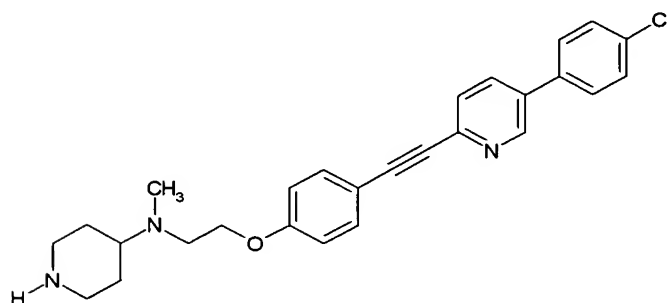
(47)



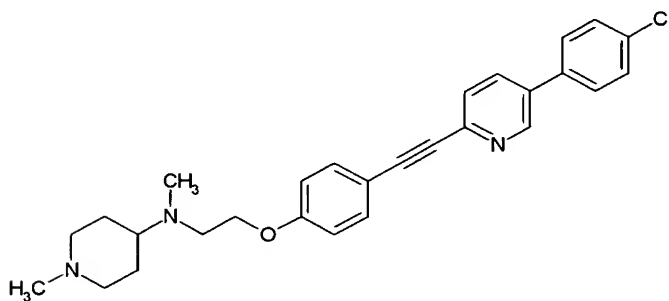
(48)



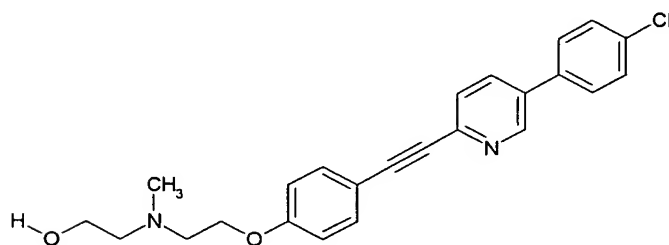
(49)



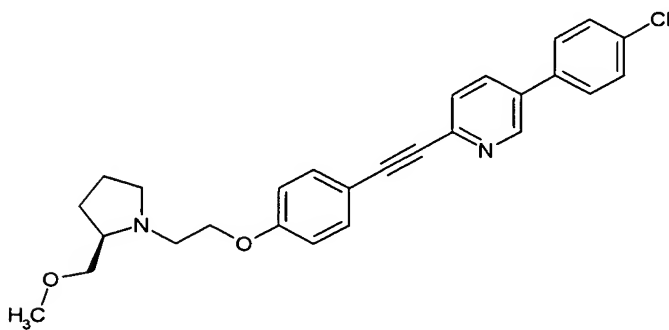
(50)



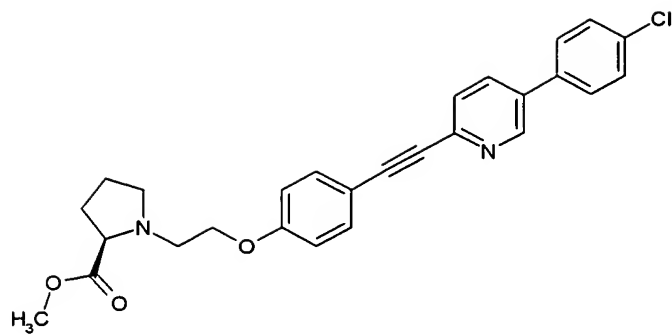
(51)



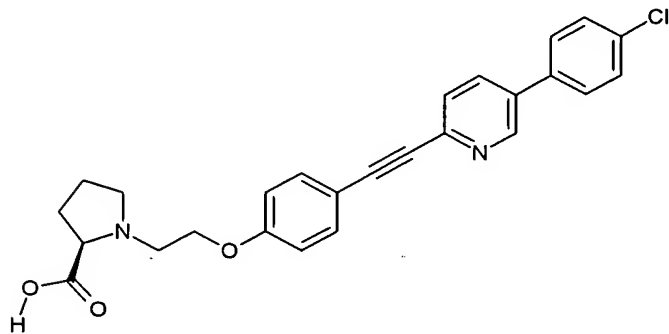
(52)



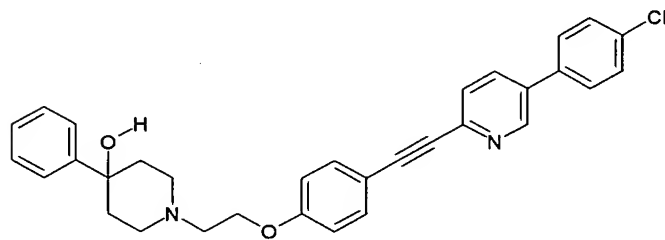
(53)



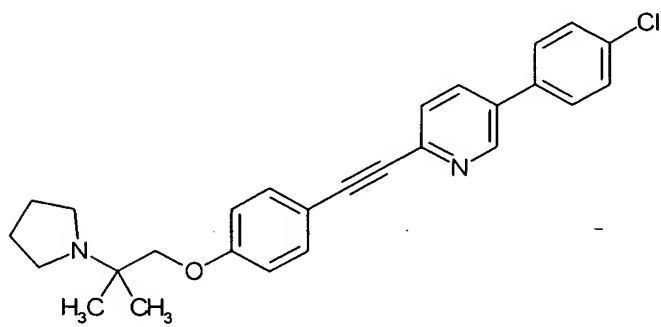
(54)



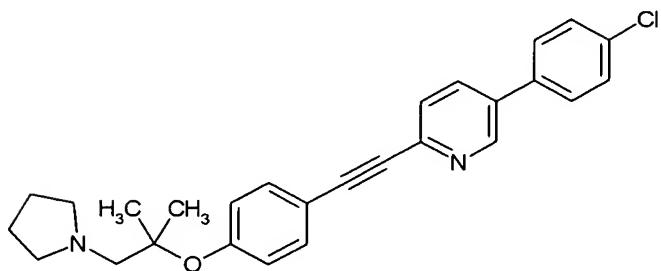
(55)



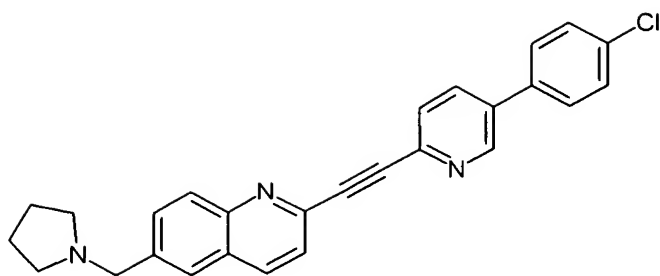
(56)



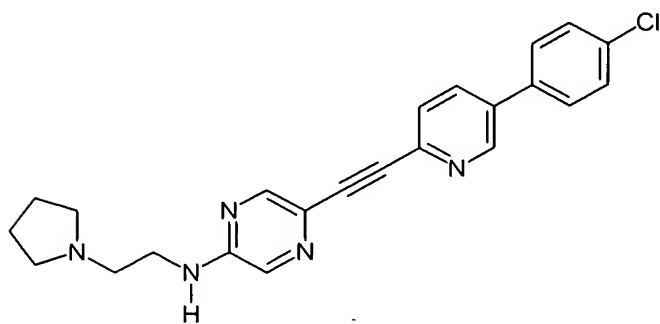
(57)



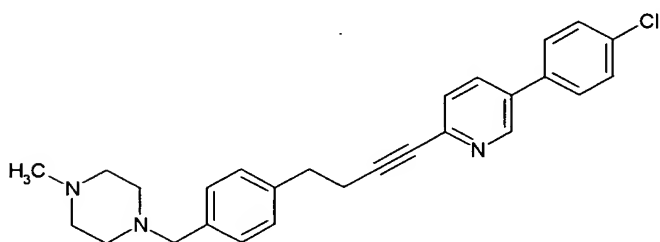
(58)



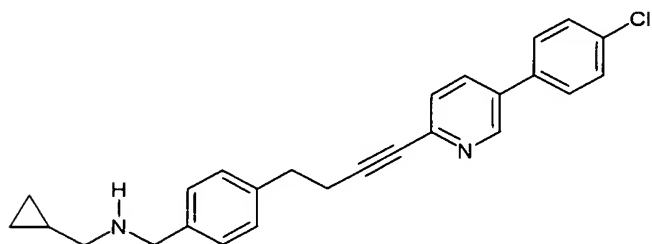
(59)



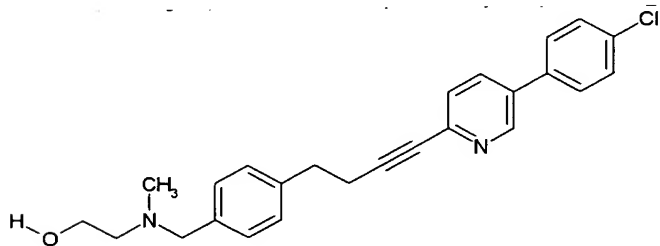
(60)



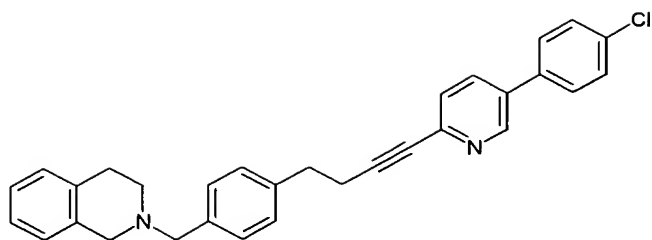
(61)



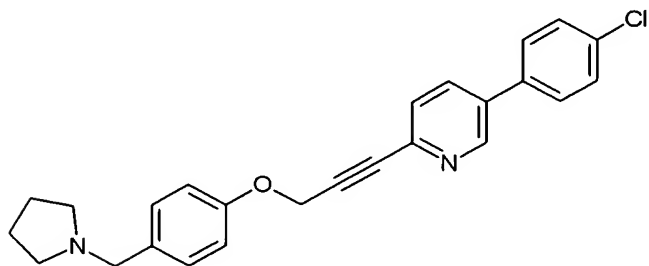
(62)



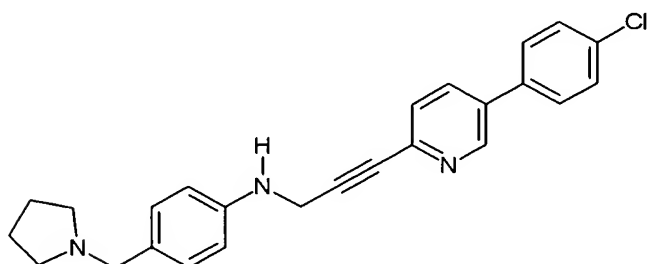
(63)



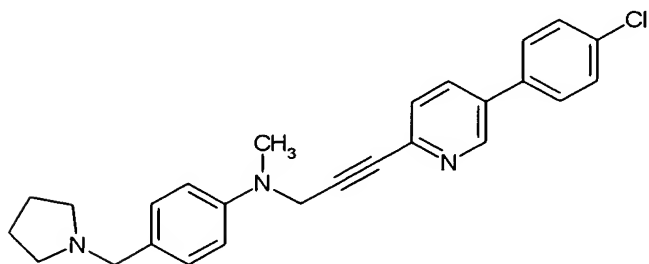
(64)



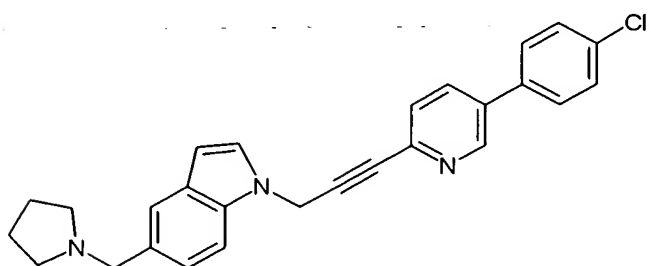
(65)



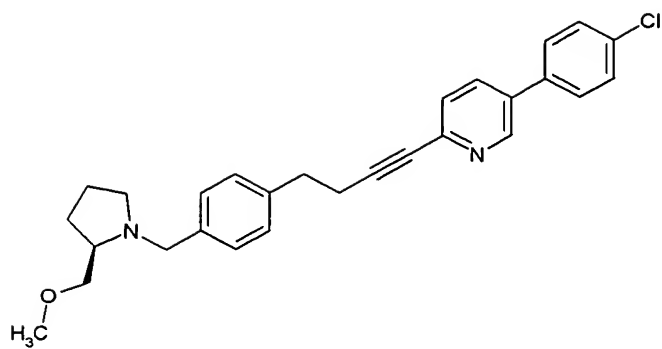
(66)



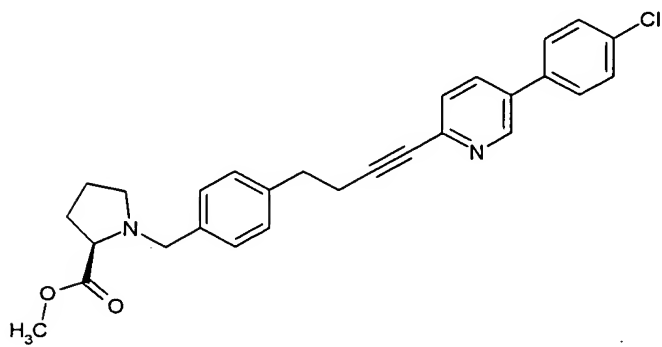
(67)



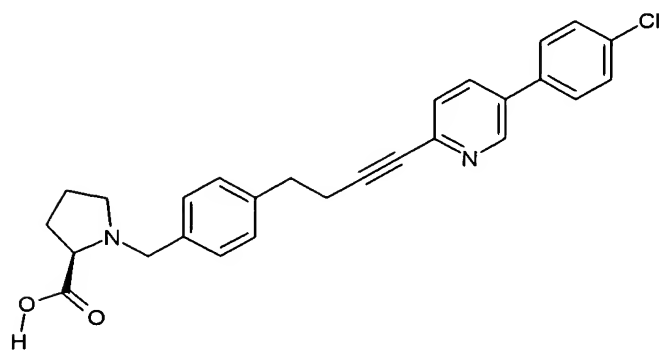
(68)



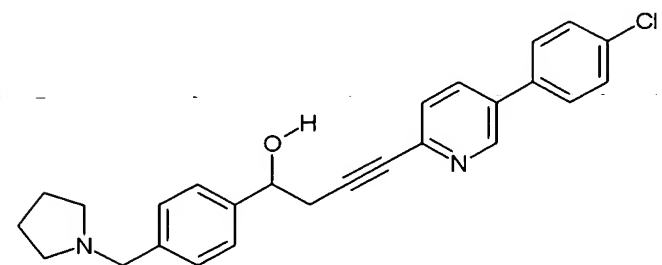
(69)



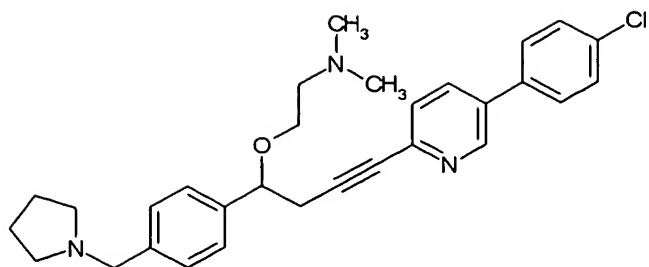
(70)



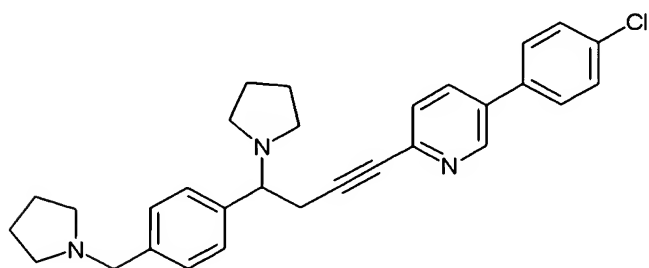
(71)



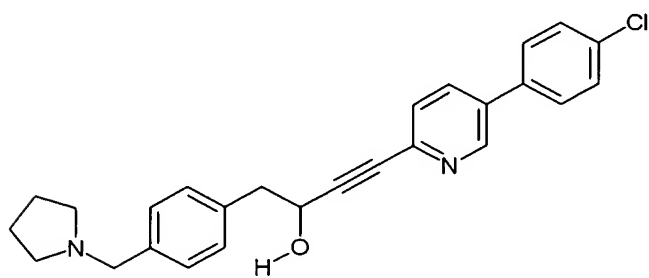
(72)



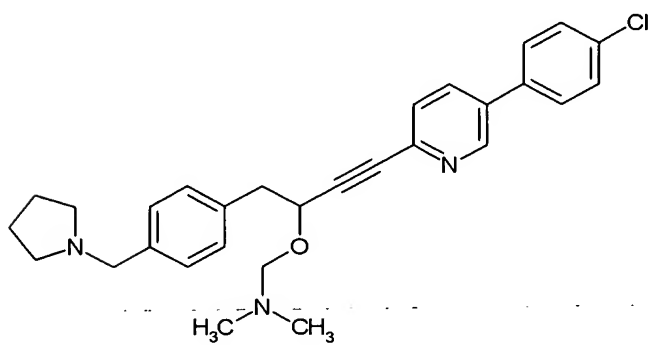
(73)



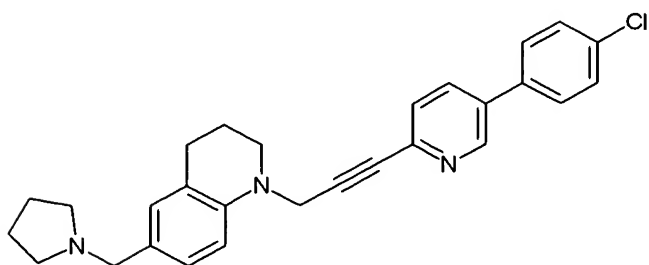
(74)



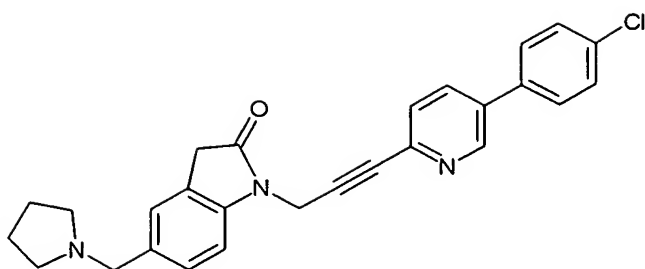
(75)



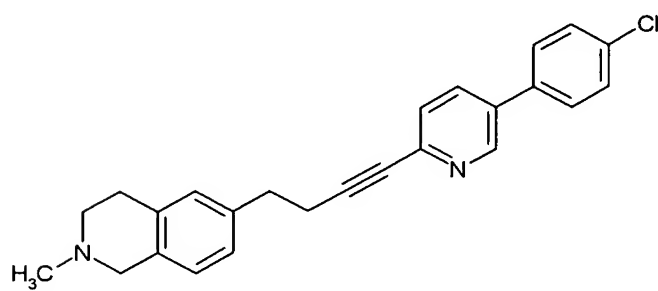
(76)



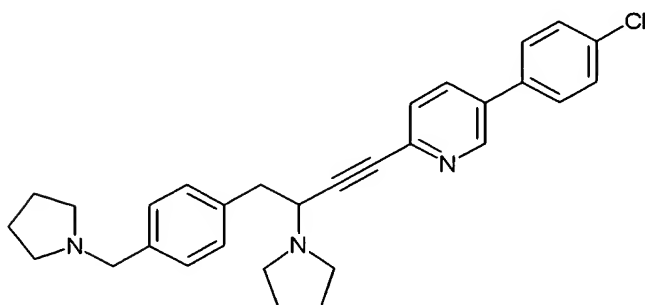
(77)



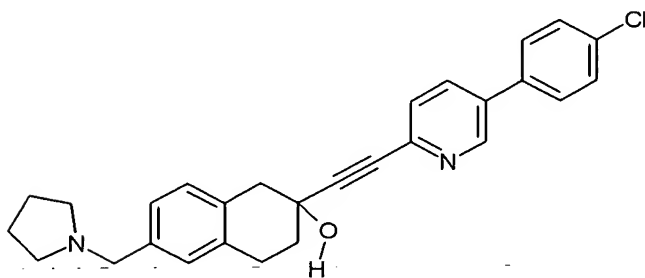
(78)



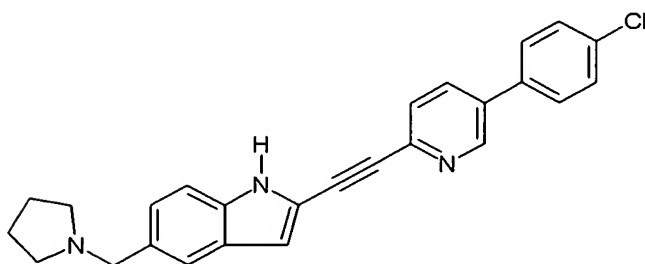
(79)



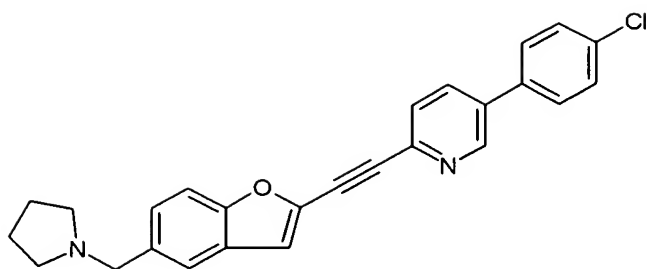
(80)



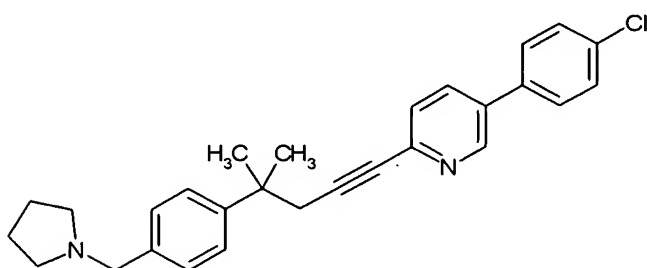
(81)



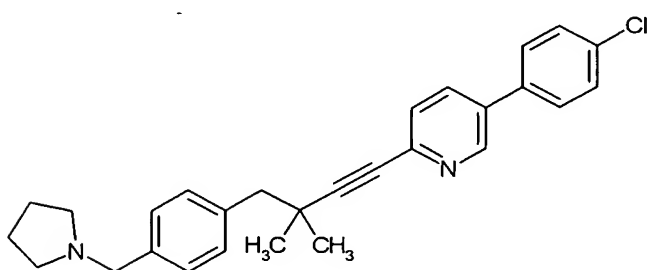
(82)



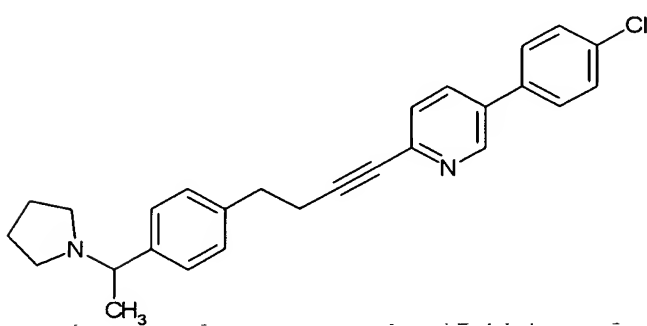
(83)



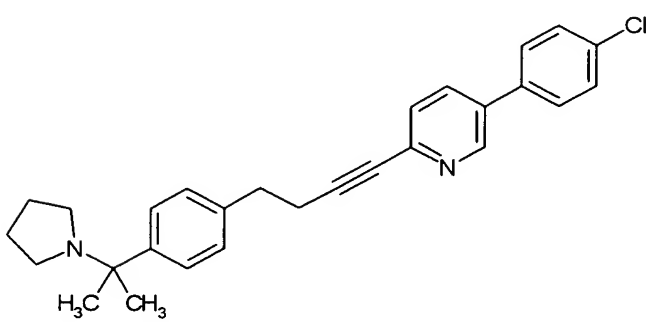
(84)



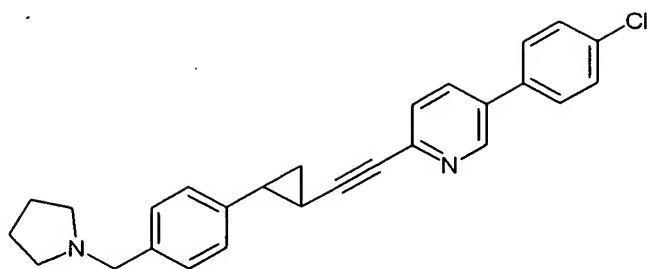
(85)



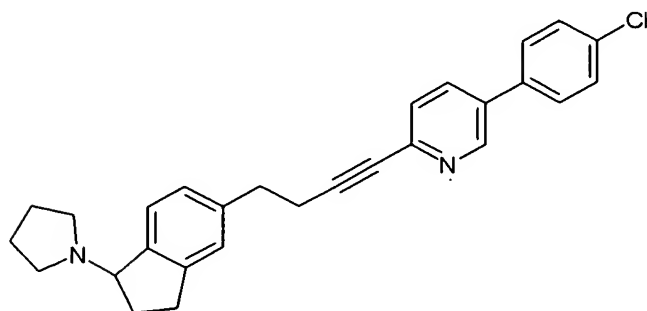
(86)



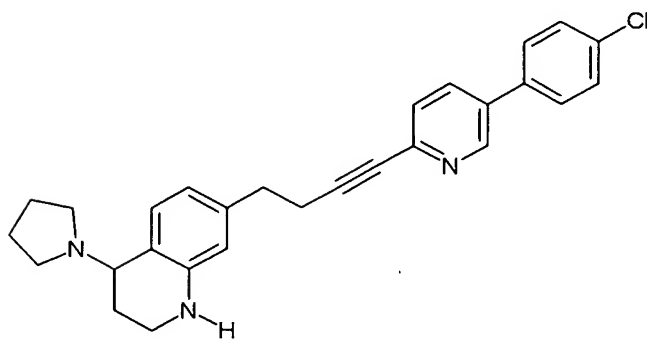
(87)



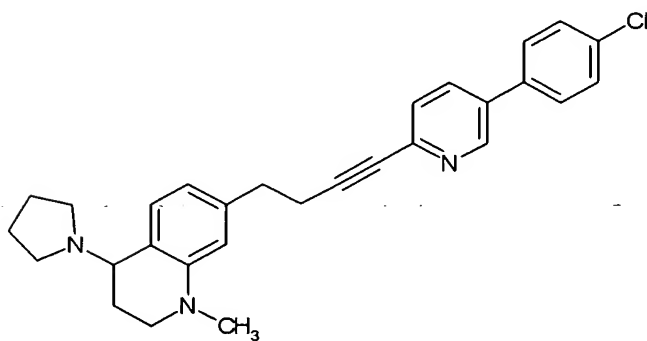
(88)



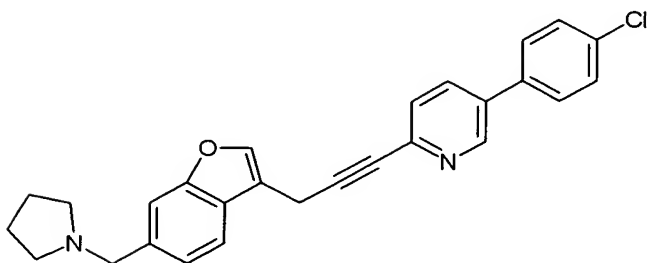
(89)



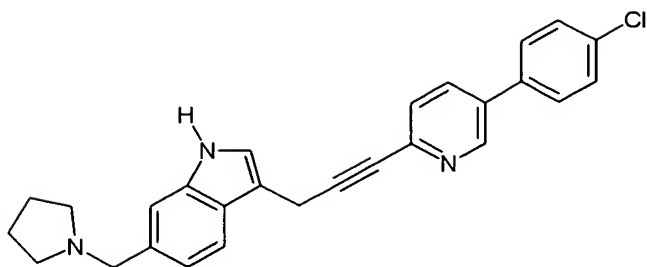
(90)



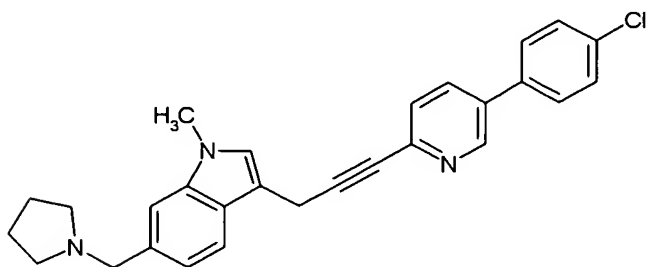
(91)



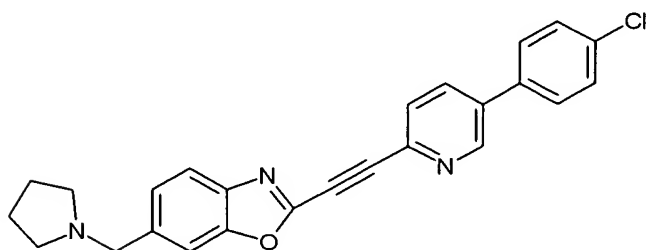
(92)



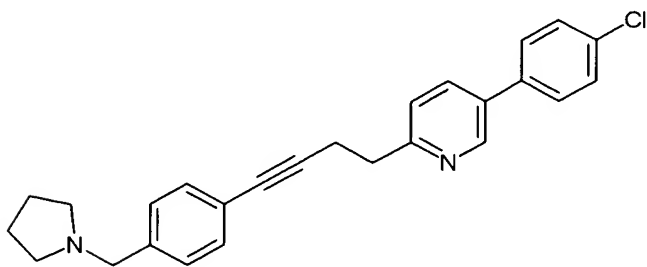
(93)



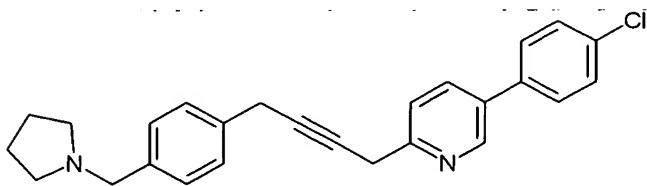
(94)



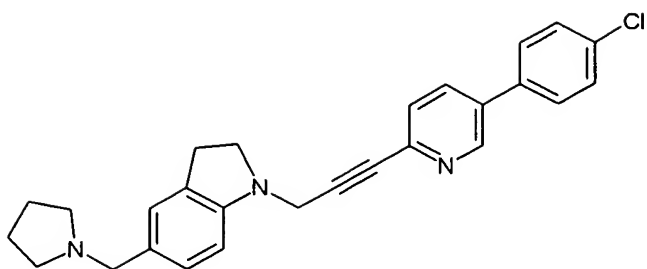
(95)



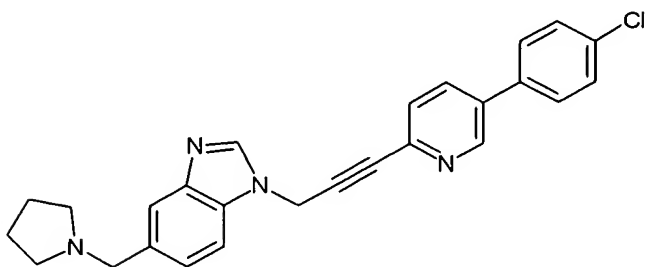
(96)



(97)



(98)



Some test methods for determining an MCH-receptor antagonistic activity will now be described. In addition, other test methods known to the skilled man are used, e.g. by inhibiting the MCH-receptor-mediated inhibition of cAMP production, as described by Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", *Biochem. Biophys. Res Commun.* 296 (2002) 698-701 and by biosensory measurement of the binding of MCH to the MCH receptor in the presence of antagonistic substances by plasmon resonance, as described by Karlsson OP and Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", *Anal. Biochem.* 300 (2002), 132-138. Other methods of testing antagonistic activity to MCH receptors are contained in the references and patent documents mentioned hereinbefore, and the description of the test methods used is hereby incorporated in this application.

#### **MCH-1 receptor binding test**

Method: MCH binding to hMCH-1R transfected cells  
 Species: Human  
 Test cell: hMCH-1R stably transfected into CHO/Galpha16 cells  
 Results: IC50 values

Membranes from CHO/Galpha16 cells stably transfected with human hMCH-1R are resuspended using a syringe (needle 0.6 x 25 mm) and diluted in test buffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % bovine serum albumin (protease-free), 0.021 % bacitracin, 1 µg/ml aprotinin, 1 µg/ml leupeptin and 1-µM phosphoramidone) to a concentration of 5 to 15 µg/ml. 200 microlitres of this membrane fraction (contains 1 to 3 µg of protein) are incubated for 60 minutes at ambient temperature with 100 pM of <sup>125</sup>I-tyrosyl melanin concentrating hormone (<sup>125</sup>I-MCH commercially obtainable from NEN) and increasing concentrations of the test compound in a final volume of 250 microlitres. After the incubation the reaction is filtered using a cell harvester through 0.5% PEI treated glass fibre filters (GF/B, Unifilter Packard). The membrane-bound radioactivity retained on the filter is then determined after the addition of scintillator substance (Packard Microscint 20) in a measuring device (TopCount of Packard).

The non-specific binding is defined as bound radioactivity in the presence of 1 micromolar MCH during the incubation period.

The analysis of the concentration binding curve is carried out on the assumption of one receptor binding site.

Standard:

Non-labelled MCH competes with labelled  $^{125}\text{I}$ -MCH for the receptor binding with an  $\text{IC}_{50}$  value of between 0.06 and 0.15 nM.

The  $K_D$  value of the radioligand is 0.156 nM.

### **MCH-1 receptor-coupled $\text{Ca}^{2+}$ mobilisation test**

Method: Calcium mobilisation test with human MCH (FLIPR<sup>384</sup>)  
 Species: Human  
 Test cells: CHO/ Galpha 16 cells stably transfected with hMCH-R1  
 Results: 1st measurement: % stimulation of the reference (MCH  $10^{-6}\text{M}$ )  
 2nd measurement: pKB value

Reagents:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES buffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	bovine serum albumin (protease-free)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	Ham's F12	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)
	L-Glutamine	(GIBCO)
	Hygromycin B	(GIBCO)
	PENStrep	(BioWhittaker)
	Zeocin	(Invitrogen)

Clonal CHO/Galpha16 hMCH-R1 cells are cultivated in Ham's F12 cell culture medium (with L-glutamine; BioWhittaker; Cat.No.: BE12-615F). This contains per 500 ml 10% FCS, 1% PENStrep, 5 ml L-glutamine (200 mM stock solution), 3 ml hygromycin B (50 mg/ml in PBS) and 1.25 ml zeocin (100 µg/ml stock solution). One day before the experiment the cells are plated on a 384-well microtitre plate (black-walled with a transparent base, made by Costar) in a density of 2500 cells per cavity and cultivated in the above medium overnight at 37°C, 5% CO<sub>2</sub> and 95% relative humidity. On the day of the experiment the cells are incubated with cell culture medium to which 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenicid have been added, at 37°C for 45 minutes. After charging with fluorescent dye the cells are washed four times with Hanks buffer solution (1 x HBSS, 20 mM HEPES), which is combined with 0.07% Probenicid. The test substances are diluted in Hanks buffer solution, combined with 2.5% DMSO. The background fluorescence of non-stimulated cells is measured in the presence of substance in the 384-well microtitre plate five minutes after the last washing step in the FLIPR<sup>384</sup> apparatus (Molecular Devices; excitation wavelength: 488 nm; emission wavelength: bandpass 510 to 570 nm). To stimulate the cells MCH is diluted in Hanks buffer with 0.1% BSA, pipetted into the 384-well cell culture plate 35 minutes after the last washing step and the MCH-stimulated fluorescence is then measured in the FLIPR<sup>384</sup> apparatus.

#### **Data analysis:**

1st measurement: The cellular Ca<sup>2+</sup> mobilisation is measured as the peak of the relative fluorescence minus the background and is expressed as the percentage of the maximum signal of the reference (MCH 10<sup>-6</sup>M). This measurement serves to identify any possible agonistic effect of a test substance.

2nd measurement: The cellular Ca<sup>2+</sup> mobilisation is measured as the peak of the relative fluorescence minus the background and is expressed as the percentage of the maximum signal of the reference (MCH 10<sup>-6</sup>M, signal is standardised to 100%). The EC<sub>50</sub> values of the MCH dosage activity curve with and without test substance (defined concentration) are determined

graphically by the GraphPad Prism 2.01 curve program. MCH antagonists cause the MCH stimulation curve to shift to the right in the graph plotted.

The inhibition is expressed as a pKB value:

$$\text{pKB} = \log(\text{EC}_{50}(\text{testsubstance} + \text{MCH}) / \text{EC}_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log C(\text{testsubstance})$$

The compounds according to the invention, including their salts, exhibit an MCH-receptor antagonistic activity in the tests mentioned above. Using the MCH-1 receptor binding test described above an antagonistic activity is obtained in a dosage range from about  $10^{-10}$  to  $10^{-5}$  M, particularly from  $10^{-9}$  to  $10^{-6}$  M.

The following IC<sub>50</sub> values were determined using the MCH-1 receptor binding test described above:

Compound according to Example No.	Name of substance	IC <sub>50</sub> value
9	5-(4-bromo-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridine	8 nM
4	(2-{4-[5-(3,4-difluorophenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amine	74 nM

Some examples of formulations will be described hereinafter, wherein the term "active substance" denotes one or more compounds according to the invention, including their salts. In the case of one of the combinations with one or more active substances described, the term "active substance" also includes the additional active substances.

Example ACapsules for powder inhalation containing 1 mg active substance

## Composition:

1 capsule for powder inhalation contains:

active substance	1.0 mg
lactose	20.0 mg
hard gelatine capsules	<u>50.0 mg</u>
	71.0 mg

Method of preparation:

The active substance is ground to the particle size required for inhalation.

The ground active substance is homogeneously mixed with the lactose. The mixture is packed into hard gelatine capsules.

Example BInhalable solution for Respimat<sup>®</sup> containing 1 mg active substance

## Composition:

1 spray contains:

active substance	1.0	mg
benzalkonium chloride	0.002	mg
disodium edetate	0.0075	mg
purified water ad	15.0	µl

Method of preparation:

The active substance and benzalkonium chloride are dissolved in water and packed into Respimat<sup>®</sup> cartridges.

Example CInhalable solution for nebulisers containing 1 mg active substance

## Composition:

1 vial contains:

active substance	0.1 g
sodium chloride	0.18 g
benzalkonium chloride	0.002 g
purified water ad	20.0 ml

Method of preparation:

The active substance, sodium chloride and benzalkonium chloride are dissolved in water.

Example DPropellant type metered dose aerosol containing 1 mg active substance

## Composition:

1 spray contains:

active substance	1.0 mg
lecithin	0.1 %
propellant gas ad	50.0 µl

Method of preparation:

The micronised active substance is homogeneously suspended in the mixture of lecithin and propellant gas. The suspension is transferred into a pressurised container with a metering valve.

Example ENasal spray containing 1 mg active substance

## Composition:

active substance	1.0 mg
sodium chloride	0.9 mg
benzalkonium chloride	0.025 mg
disodium edetate	0.05 mg
purified water ad	0.1 ml

Method of preparation:

The active substance and the excipients are dissolved in water and transferred into a corresponding container.

Example FInjectable solution containing 5 mg of active substance per 5 ml

## Composition:

active substance	5 mg
glucose	250 mg
human serum albumin	10 mg
glycofurol	250 mg
water for injections ad	5 ml

Preparation:

Glycofurol and glucose are dissolved in water for injections (WfI); human serum albumin is added; active ingredient is dissolved with heating; made up to specified volume with WfI; transferred into ampoules under nitrogen gas.

Example GInjectable solution containing 100 mg of active substance per 20 ml

## Composition:

active substance	100 mg
monopotassium dihydrogen phosphate	
= $\text{KH}_2\text{PO}_4$	12 mg
disodium hydrogen phosphate	
= $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
sodium chloride	180 mg
human serum albumin	50 mg
Polysorbate 80	20 mg
water for injections ad	20 ml

Preparation:

Polysorbate 80, sodium chloride, monopotassium dihydrogen phosphate and disodium hydrogen phosphate are dissolved in water for injections (Wfi); human serum albumin is added; active ingredient is dissolved with heating; made up to specified volume with Wfi; transferred into ampoules.

Example HLyophilisate containing 10 mg of active substance

## Composition:

Active substance	10 mg
Mannitol	300 mg
human serum albumin	20 mg

Preparation:

Mannitol is dissolved in water for injections (Wfi); human serum albumin is added; active ingredient is dissolved with heating; made up to specified volume with Wfi; transferred into vials; freeze-dried.

## Solvent for lyophilisate:

Polysorbate 80 = Tween 80	20 mg
mannitol	200 mg
water for injections ad	10 ml

Preparation:

Polysorbate 80 and mannitol are dissolved in water for injections (Wfi); transferred into ampoules.

Example ITablets containing 20 mg of active substance

## Composition:

active substance	20 mg
lactose	120 mg
maize starch	40 mg
magnesium stearate	2 mg
Povidone K 25	18 mg

Preparation:

Active substance, lactose and maize starch are homogeneously mixed; granulated with an aqueous solution of Povidone; mixed with magnesium stearate; compressed in a tablet press; weight of tablet 200 mg.

Example JCapsules containing 20 mg active substance

## Composition:

active substance	20 mg
maize starch	80 mg
highly dispersed silica	5 mg
magnesium stearate	2.5 mg

Preparation:

Active substance, maize starch and silica are homogeneously mixed; mixed with magnesium stearate; the mixture is packed into size 3 hard gelatine capsules in a capsule filling machine.

Example KSuppositories containing 50 mg of active substance

## Composition:

active substance	50 mg
hard fat (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Preparation:

- Hard fat is melted at about 38°C; ground active substance is homogeneously dispersed in the molten hard fat; after cooling to about 35°C it is poured into chilled moulds.

Example LInjectable solution containing 10 mg of active substance per 1 mlComposition:

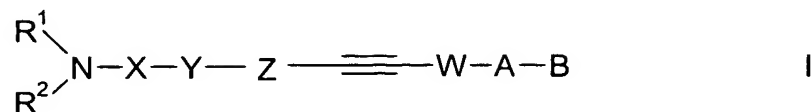
active substance	10 mg
mannitol	50 mg
human serum albumin	10 mg
water for injections ad	1 ml

Preparation:

Mannitol is dissolved in water for injections (Wfi); human serum albumin is added; active ingredient is dissolved with heating; made up to specified volume with Wfi; transferred into ampoules under nitrogen gas.

**Abstract**

The present invention relates to alkyne compounds of general formula I



wherein the groups and residues A, W, X, Y, Z, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the meanings given in claim 1. The invention further relates to pharmaceutical compositions containing at least one alkyne according to the invention. In view of their MCH-receptor antagonistic activity the pharmaceutical compositions according to the invention are suitable for the treatment of metabolic disorders and/or eating disorders, particularly obesity, bulimia, anorexia, hyperphagia and diabetes.